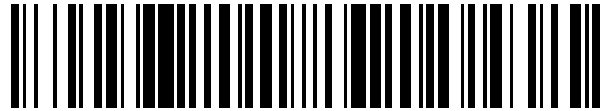


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 032**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10700686 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2387395**

54 Título: **Inhibidores de Axl para su uso en terapia de combinación para prevenir, tratar o manejar cáncer metastásico**

30 Prioridad:

**16.01.2009 US 145448 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.02.2015**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1180 Veterans Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**HITOSHI, YASUMICHI;  
HOLLAND, SACHA y  
PAYAN, DONALD, G.**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 528 032 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Axl para su uso en terapia de combinación para prevenir, tratar o manejar cáncer metastásico

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a terapias de combinación para la prevención, el tratamiento o el manejo de cáncer metastásico en un paciente que tiene cáncer o un paciente que tiene otras enfermedades o trastornos proliferativos.

10 **Antecedentes de la invención**

Todas las proteínas cinasas que se han identificado hasta el momento en el genoma humano comparten un dominio catalítico altamente conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega para dar una estructura bilobulada en la que residen sitios de unión a ATP y catalíticos. La complejidad de la regulación de proteínas cinasas permite muchos posibles mecanismos de inhibición incluyendo competencia con ligandos activadores, modulación de reguladores positivos y negativos, interferencia con dimerización de proteínas e inhibición alostérica o competitiva en el sustrato o sitios de unión a ATP.

Axl (también conocido como UFO, ARK y Tyro7; números de registro de nucleótidos NM\_021913 y NM\_001699; números de registro de proteínas NP\_068713 y NP\_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligandos extracelular C-terminal y una región citoplasmática N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl tiene una estructura única que yuxtapone repeticiones de fibronectina tipo III e inmunoglobulina y recuerda la estructura de moléculas de adhesión a células neurales. Axl y sus dos parientes cercanos, Mer/Nyk y Sky (Tyro3/Rse/Dtk), conocidos colectivamente como la familia Tyro3 de las RTK, se unen todos y se estimulan en grados variables mediante el mismo ligando, Gas6 (específico de la detención del crecimiento, 6), una proteína secretada de ~76 kDa con homología significativa con el regulador de la cascada de la coagulación, la proteína S. Además de unirse a ligandos, se ha mostrado que el dominio extracelular de Axl experimenta interacciones homófilas que median en la agregación celular, lo que sugiere que una función importante de Axl puede ser mediar en la adhesión célula-célula.

Axl se expresa predominantemente en la vasculatura tanto en células endoteliales (EC) como en células del músculo liso vascular (VSMC) como en células del linaje mieloide y también se detecta en células epiteliales de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Se han atribuido a la señalización de Axl en cultivo celular varias funciones incluyendo protección frente a apoptosis inducida por privación de suero, TNF- $\alpha$  o la proteína viral E1A, así como migración y diferenciación celular. Sin embargo, ratones Axl<sup>-/-</sup> no presentan ningún fenotipo del desarrollo manifiesto y la función fisiológica de Axl *in vivo* no está claramente establecida en la bibliografía.

La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) se limita a funciones tales como cicatrización de heridas y al ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Los tumores se han apropiado de este proceso fisiológico, garantizando así un riego sanguíneo adecuado que alimenta el crecimiento tumoral y facilita la metástasis. La angiogénesis desregulada también es una característica de muchas otras enfermedades (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debida a degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía del prematuro y diabetes) y contribuye a menudo a la progresión o patología del estado.

También se ha notificado la sobreexpresión de Axl y/o su ligando en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas y melanoma maligno uveal así como en leucemias mieloides. Además, presenta actividad transformante en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de expresión de Axl en células tumorales, bloquea el crecimiento de neoplasias humanas sólidas en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis en EC y el crecimiento tumoral y por tanto representa una clase de diana novedosa para el desarrollo de agentes terapéuticos tumorales.

La expresión de las proteínas Axl y Gas6 está regulada por incremento en una variedad de otros estados patológicos incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada de manera funcional en estas dos últimas indicaciones. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas de plaquetas y está implicada en la formación de trombos. Por tanto, Axl puede representar posiblemente una diana terapéutica para varios estados patológicos diversos incluyendo tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas y melanoma maligno uveal; tumores líquidos, incluyendo pero sin limitarse a, leucemias (particularmente, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo pero sin limitarse a reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo pero sin limitarse a glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

La solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20070213375, la solicitud de patente estadounidense publicada

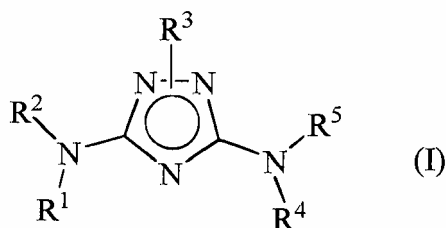
n.º 20080153815, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188454, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080176847, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188455, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080182862, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188474, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080117789, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20090111816, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2007/0030680, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/045978, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083353, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/0083357, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083367, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083354, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083356, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/080134 y la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2009/054864, dan a conocer compuestos que son útiles como inhibidores de Axl.

### Sumario de la invención

Esta invención se refiere a terapias de combinación que proporcionan mejores perfiles terapéuticos que las terapias con un solo agente u otras terapias de combinación actuales que utilizan inhibidores de Axl. La invención abarca terapias de combinación de uno o más inhibidores de AXL con uno o más agentes quimioterápicos, que tienen al menos una potencia aditiva o al menos un efecto terapéutico aditivo. Preferiblemente, la invención se refiere a terapias de combinación en las que la eficacia terapéutica es mayor que la aditiva, por ejemplo, existe una sinergia entre un inhibidor de AXL y uno o más agentes quimioterápicos cuando se coadministran. Preferiblemente, tales terapias de combinación también reducen o evitan efectos no deseados o adversos. En determinadas realizaciones, las terapias de combinación de la invención proporcionan una terapia global mejorada en relación con la administración de los agentes terapéuticos por sí mismos. En determinadas realizaciones, pueden reducirse las dosis de agentes quimioterápicos existentes o administrarse con menos frecuencia al usar las terapias de combinación de la invención, aumentando de este modo el cumplimiento del paciente, mejorando la terapia y reduciendo los efectos no deseados o adversos.

Por consiguiente, esta invención se refiere a terapias de combinación diseñadas para prevenir, tratar o manejar cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, en las que las terapias de combinación comprenden administrar un inhibidor de Axl al paciente que lo necesita en combinación con uno o más agentes quimioterápicos. En particular, esta invención proporciona métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos.

El inhibidor de Axl utilizado en las terapias de combinación de la invención es un compuesto de fórmula (I):



en la que:

$R^1, R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

o  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más

- 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);
- 10
- 15  $o R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);
- 20
- 25
- 30
- 35 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 40
- 45
- 50 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;
- 55
- 60 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena de alquenilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida y una cadena de alquinilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 65
- 65 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena de alquenilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida y una cadena de alquinilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

5 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

15 cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o como un tautómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

20 En otro aspecto, esta invención proporciona ensayos *in vivo* para determinar la eficacia de un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes quimioterápicos en la prevención, el tratamiento o el manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente.

25 Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. Con ese fin, se citan determinados documentos de patente y otros documentos en el presente documento para exponer más específicamente diversos aspectos de esta invención. Cada uno de estos documentos se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

### 30 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) sobre el número de metástasis de pulmón macroscópicas en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

35 La figura 2 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) sobre el número de metástasis de pulmón macroscópicas medianas ( $\leq 2$  mm) en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

La figura 3 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) sobre el número de metástasis de pulmón macroscópicas grandes ( $> 3$  mm) en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

40 La figura 4 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) sobre el número de metástasis de hígado microscópicas en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

45 La figura 5 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) en combinación con un agente quimioterápico (es decir, cisplatino) sobre el volumen del tumor primario en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

50 La figura 6 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) en combinación con un agente quimioterápico (es decir, cisplatino) sobre el número de micrometástasis en el hígado en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

55 La figura 7 muestra el efecto de un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) en combinación con un agente quimioterápico (es decir, cisplatino) sobre el número de metástasis grandes ( $> 3$  mm) en el pulmón en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

La figura 8 muestra el porcentaje de ratones que portan metástasis grandes ( $> 3$  mm) tras el tratamiento con un inhibidor de Axl (es decir, el compuesto A) en combinación con un agente quimioterápico (es decir, cisplatino) en el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón de cáncer metastásico.

### 60 **Descripción detallada de la invención**

#### Definiciones

65 Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Amino” se refiere al radical  $-\text{NH}_2$ .

“Carboxilo” se refiere al radical  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

5 “Ciano” se refiere al radical  $-\text{CN}$ .

“Nitro” se refiere al radical  $-\text{NO}_2$ .

10 “Oxa” se refiere al radical  $-\text{O}-$ .

“Oxo” se refiere al radical  $=\text{O}$ .

“Tioxo” se refiere al radical  $=\text{S}$ .

15 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono y que se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Para los fines de esta invención, el término “alquilo inferior” se refiere a un radical alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

25 “Alquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono y que se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

40 “Alquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical alquenilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

50 “Alquinilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que contiene opcionalmente al menos un doble enlace, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono y que se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

55 “Alquinilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical alquinilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

65

“Cadena de alquileo, lineal o ramificada” se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une la parte restante de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquileo se une a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileo a la parte restante de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileo o a través de de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

“Cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida” se refiere a una cadena de alquileo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

“Cadena de alquilenilo, lineal o ramificada” se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une la parte restante de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena de alquilenilo se une a la parte restante de la molécula a través de un doble enlace o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo a la parte restante de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

“Cadena de alquilenilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida” se refiere a una cadena de alquilenilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

“Cadena de alquinielilo, lineal o ramificada” se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une la parte restante de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno, y similares. La cadena de alquinielilo se une a la parte restante de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquinielilo a la parte restante de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

“Cadena de alquinielilo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida” se refiere a una cadena de alquinielilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, halógeno, haloalqueniilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$  en los que cada  $\text{R}^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $\text{R}^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

“Arilo” se refiere a un radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y que puede incluir sistemas de anillos espiro. Un radical arilo se une comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical arilo. Para los fines de esta invención, un radical “arilo” tal como se define en el presente documento, no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos átomos de anillo no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos con puente). Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-

tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno y fenantreno.

“Ariilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical ariilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^{22}$  es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

“Aralquilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_b-R_c$  en la que  $R_b$  es una cadena de alquileno tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

“Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical aralquilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquileno del radical aralquilo es una cadena de alquileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y cada radical ariilo del radical aralquilo es un radical ariilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Aralquenilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_d-R_c$  en la que  $R_d$  es una cadena de alquenileno tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente.

“Aralquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical aralquenilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquenileno del radical aralquenilo es una cadena de alquenileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y cada radical ariilo del radical aralquenilo es un radical ariilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Aralquinilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_e-R_c$  en la que  $R_e$  es una cadena de alquinileno tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales ariilo tal como se definió anteriormente.

“Aralquinilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical aralquinilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquinileno del radical aralquinilo es una cadena de alquinileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y cada radical ariilo del radical aralquinilo es un radical ariilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado, monocíclico o policíclico, no aromático, estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos condensados, espiro o con puente, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono, que tiene preferiblemente desde tres hasta diez átomos de carbono, más preferiblemente desde cinco hasta siete carbonos y que está saturado o insaturado y unido a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo. Para los fines de esta invención, un sistema de anillos con puente es un sistema en el que dos átomos de anillo no adyacentes del mismo están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos, en el que el átomo o el grupo de átomos son el elemento de unión en puente. Un ejemplo de un radical cicloalquilo (monovalente) con puente es norbornanilo (también denominado biciclo[2.2.1]heptanilo). Para los fines de esta invención, un sistema de anillos sin puente es un sistema que no contiene un elemento de unión en puente, tal como se describió anteriormente. Para los fines de esta invención, un sistema de anillos condensado es un sistema en el que dos átomos de anillo adyacentes del mismo están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos. Un ejemplo de un radical cicloalquilo (monovalente) condensado es decahidronaftalenilo (también denominado decalinilo). Para los fines de esta invención, un sistema de anillos espiro es un sistema en el que dos anillos están unidos mediante un átomo de carbono (cuaternario) sencillo. Un ejemplo de un radical cicloalquilo (monovalente) espiro es espiro[5.5]undecanilo. Los radicales cicloalquilo monocíclicos no incluyen radicales cicloalquilo espiro, condensados o con puente, pero sí incluyen por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen radicales cicloalquilo condensados, espiro o con puente, por ejemplo, radicales  $C_{10}$  tales como adamantanilo (con puente) y decalinilo (condensado), y radicales  $C_7$  tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (con puente), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales  $C_7$  sustituidos tales



como 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo (con puente), y similares.

5 “Cicloalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical cicloalquilo, tal como se definió anteriormente, que está  
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino,  
 15 alquilo, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido,  
 20 aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido,  
 cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente  
 sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  
 heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  
 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  
 $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , en los que cada  $R^{20}$   
 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido,  
 heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno  
 común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo  
 opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o  
 alqueno lineal o ramificada.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_bR_g$  en la que  $R_b$  es una cadena de alqueno tal como se  
 definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente.

25 “Cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical cicloalquilalquilo, tal como se definió  
 anteriormente, en el que la cadena de alqueno del radical cicloalquilalquilo es una cadena de alqueno  
 opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalquilo es un  
 radical cicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

30 “Cicloalquilalqueno” se refiere a un radical de fórmula  $-R_dR_g$  en la que  $R_d$  es una cadena de alqueno tal como se  
 definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente.

35 “Cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido” se refiere a un radical cicloalquilalqueno, tal como se definió  
 anteriormente, en el que la cadena de alqueno del radical cicloalquilalqueno es una cadena de alqueno  
 opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalqueno es  
 un radical cicloalquilo opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente.

40 “Cicloalquilalquino” se refiere a un radical de fórmula  $-R_eR_g$  en la que  $R_e$  es un radical alquino tal como se  
 definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente.

45 “Cicloalquilalquino opcionalmente sustituido” se refiere a un radical cicloalquilalquino, tal como se definió  
 anteriormente, en el que la cadena de alqueno del radical cicloalquilalquino es una cadena de alqueno  
 opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical cicloalquilo del radical cicloalquilalquino es  
 un radical cicloalquilo opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente.

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

50 “Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más  
 radicales halógeno, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-  
 trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares.

“Haloalqueno” se refiere a un radical alqueno, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o  
 más radicales halógenos, tal como se definió anteriormente.

55 “Haloalquino” se refiere a un radical alquino, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más  
 radicales halógeno, tal como se definió anteriormente.

60 “Heterociclilo” se refiere a un radical de sistema de anillos no aromático, de 3 a 18 miembros, estable que  
 comprende de uno a doce átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados del grupo que  
 consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca específicamente de otro modo en la memoria  
 descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que  
 puede incluir sistemas de anillos espiro o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical  
 heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado;  
 65 y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de un heterociclilo con puente  
 incluyen, pero no se limitan a, azabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, diazabicyclo[2.2.2]octanilo,  
 diazabicyclo[3.2.1]octanilo, diazabicyclo[3.3.1]nonanilo, diazabicyclo[3.2.2]nonanilo y oxazabicyclo[2.2.1]heptanilo. Un

“N-heterociclilo con puente” es un heterociclilo con puente que contiene al menos un nitrógeno, pero que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S. Para los fines de esta invención, un sistema de anillos sin puente es un sistema en el que ninguno de los dos átomos de anillo no adyacentes del mismo está conectado a través de un átomo o un grupo de átomos. Los ejemplos de radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tienil[1,3]ditanilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidino, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-*a*]azepanilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo.

“Heterociclilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heterociclilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-S(O)_iOR^{20}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$ , en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

“N-heterociclilo” se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical *N*-heterociclilo a la parte restante de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno en el radical *N*-heterociclilo o a través de un carbono en el radical *N*-heterociclilo.

“N-heterociclilo opcionalmente sustituido” se refiere a un *N*-heterociclilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se definió anteriormente para heterociclilo opcionalmente sustituido.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_bR_h$  en la que  $R_b$  es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y  $R_h$  es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse a la cadena de alquileo en el átomo de nitrógeno.

“Heterociclilalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heterociclilalquilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalquilo es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Heterociclilalquenilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_dR_h$  en la que  $R_d$  es una cadena de alquenileno tal como se definió anteriormente y  $R_h$  es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse a la cadena de alquenileno en el átomo de nitrógeno.

“Heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heterociclilalquenilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquenileno del radical heterociclilalquenilo es una cadena de alquenileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalquenilo es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Heterociclilalquinilo” se refiere a un radical de fórmula  $-R_eR_h$  en la que  $R_e$  es una cadena de alquinileno tal como se definió anteriormente y  $R_h$  es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse a la cadena de alquinileno en el átomo de nitrógeno.

“Heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heterociclilalquinilo, tal como se definió

anteriormente, en el que la cadena de alquinileno del radical heterociclilalquinilo es una cadena de alquinileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heterociclilo del radical heterociclilalquinilo es un radical heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

5 “Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo se une comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos espiro o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de esta invención, no es necesario que el anillo aromático del radical heteroarilo contenga un heteroátomo, siempre que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo heterociclilos benzocondensados, tales como 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, se consideran un “heteroarilo” para los fines de esta invención. Excepto por los heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo, tal como se define a continuación, un radical “heteroarilo” tal como se define en el presente documento no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos, con puente). Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzoindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, benzo[*b*]azepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-*d*]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[*d*]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo tal como 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinolinilo, 7',8'-dihidro-5'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, dihidropiridooxazinilo tal como 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, dihidropiridotiazinilo tal como 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furopirimidinilo, furopiridazinilo, furopirazinilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo (isoquinolilo), indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 3'-oxo-3',4'-dihidroespiro[ciclobutano-1,2'-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin]ilo, 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, fenantridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolilo[3,4-*d*]pirimidinilo, piridinilo (piridilo), pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo (piridazilo), pirrolilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopirazinilo, 2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinonilo, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinonilo, pirrolopiridinilo tal como 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-*c*]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tienopirimidinilo (por ejemplo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo), tieno[2,3-*c*]piridinilo, tienopiridazinilo, tienopirazinilo y tiofenilo (tienilo).

45 “Heteroarilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heteroarilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>21</sup>-OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-OC(O)-R<sup>21</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-C(O)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(=NR<sup>20</sup>)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>20</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>20</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, en los que cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>20</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R<sup>21</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada.

65 “*N*-heteroarilo” se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical *N*-heteroarilo a la parte restante de la molécula puede ser a través

de un átomo de nitrógeno en el radical *N*-heteroarilo o a través de un átomo de carbono en el radical *N*-heteroarilo.

“*N*-heteroarilo opcionalmente sustituido” se refiere a un *N*-heteroarilo, tal como se definió anteriormente, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se definió anteriormente para heteroarilo

opcionalmente sustituido.

“Heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” se refiere a un radical de sistema de anillos de 15 a 20 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a catorce átomos de carbono, de uno a ocho heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático.

Un radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” se une comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo”. Para los fines de esta invención, el radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” puede ser un sistema de anillos bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno también puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de esta invención, no es necesario que el anillo aromático del radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” contenga un heteroátomo, siempre que un anillo del radical “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” contenga un heteroátomo. Los ejemplos de radicales “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo” incluyen, pero no se limitan a, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (*Z*)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo.

“Heteroarilo policíclico opcionalmente sustituido que contiene más de 14 átomos de anillo” pretende incluir radicales “heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo”, tal como se definió anteriormente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>21</sup>-OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-OC(O)-R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-C(O)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>20</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>20</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>20</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> (en el que *t* es 1 ó 2), en los que cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>20</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden opcionalmente formar un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R<sup>21</sup> es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un radical de fórmula -R<sub>b</sub>R<sub>i</sub> en la que R<sub>b</sub> es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y R<sub>i</sub> es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede unirse a la cadena de alquileo en el átomo de nitrógeno.

“Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heteroarilalquilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquilo es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Heteroarilalquenilo” se refiere a un radical de fórmula -R<sub>d</sub>R<sub>i</sub> en la que R<sub>d</sub> es una cadena de alquenileno tal como se definió anteriormente y R<sub>i</sub> es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede unirse a la cadena de alquenileno en el átomo de nitrógeno.

“Heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heteroarilalquenilo, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquenileno del radical heteroarilalquenilo es una cadena de alquenileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquenilo es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Heteroarilalquilino” se refiere a un radical de fórmula  $-R_eR_i$  en la que  $R_e$  es una cadena de alquileno tal como se definió anteriormente y  $R_i$  es un radical heteroarilo tal como se definió anteriormente, y cuando el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo puede unirse a la cadena de alquileno en el átomo de nitrógeno.

“Heteroarilalquilino opcionalmente sustituido” se refiere a un radical heteroarilalquilino, tal como se definió anteriormente, en el que la cadena de alquileno del radical heteroarilalquilino es una cadena de alquileno opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente, y el radical heteroarilo del radical heteroarilalquilino es un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como se definió anteriormente.

“Hidroalquilo” se refiere a un radical alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH). Determinados grupos químicos nombrados en el presente documento pueden estar precedidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que van a encontrarse en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo  $C_7-C_{12}$  describe un grupo alquilo, tal como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo  $C_4-C_{12}$  describe un grupo cicloalquilalquilo, tal como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a un aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a una formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

“Paciente” significa un mamífero al que se le ha diagnosticado cáncer y/o cáncer metastásico, o que está predispuesto a tener cáncer metastásico debido a que tiene cáncer.

“Mamífero” significa cualquier vertebrado de la clase *Mammalia*. Un centro de atención particular son los seres humanos y los animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos, y similares. Preferiblemente, para los fines de esta invención, el mamífero es un primate (por ejemplo, mono, babuino, chimpancé y ser humano), y más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o las circunstancias descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho acontecimiento o dicha circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución. Sin embargo, cuando se describe un primer grupo funcional como “opcionalmente sustituido”, y a su vez, los sustituyentes en el primer grupo funcional también están “opcionalmente sustituidos”, etc., para los fines de esta invención, tales iteraciones para un radical que va a estar opcionalmente sustituido se limitan a tres. Por tanto, los grupos descritos como sustituyentes en la tercera iteración no están ellos mismos opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, si un grupo R en el presente documento se define que es “arilo opcionalmente sustituido” (la primera iteración) y los sustituyentes opcionales para el “arilo opcionalmente sustituido” incluyen “heteroarilo opcionalmente sustituido” (la segunda iteración) y los sustituyentes opcionales para el “heteroarilo opcionalmente sustituido” incluyen “cicloalquilo opcionalmente sustituido” (la tercera iteración), los sustituyentes opcionales en el cicloalquilo no pueden estar opcionalmente sustituidos.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ha aprobado como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido

succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

5 “Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de base inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de base orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

20 Una “composición farmacéutica” se refiere a una formulación de un compuesto de fórmula (I) o una formulación de un agente quimioterápico descrito en el presente documento y a un medio aceptado en general en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Un medio de este tipo incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

25 “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del agente terapéutico suficiente para destruir, modificar, controlar o eliminar tejido de cáncer metastásico. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a la cantidad de agentes terapéuticos suficiente para retardar o minimizar la diseminación del cáncer metastásico. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede referirse a la cantidad del agente terapéutico que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de cáncer metastásico. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un inhibidor de Axl de las terapias de combinación de la invención, significa la cantidad de un inhibidor de Axl en combinación con uno o más agentes quimioterápicos que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de cáncer metastásico, incluyendo la mejora de síntomas asociados con cáncer metastásico. Usado en relación con una cantidad de un inhibidor de Axl, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita efectos no deseados o potencia la eficacia terapéutica de o produce sinergia con el uno o más agentes quimioterápicos utilizados en las terapias de combinación de la invención.

35 “Cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a la cantidad del agente profiláctico suficiente para dar como resultado la prevención de cáncer metastásico. Una cantidad profilácticamente eficaz puede referirse a la cantidad de agente profiláctico suficiente para prevenir cáncer metastásico en un paciente, incluyendo, pero sin limitarse a, los pacientes que están predispuestos al cáncer o expuestos previamente a carcinógenos. Una cantidad profilácticamente eficaz también puede referirse a la cantidad del agente profiláctico que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de cáncer metastásico. Además, una cantidad profilácticamente eficaz con respecto a un inhibidor de Axl de las terapias de combinación de la invención, significa aquella cantidad de un inhibidor de Axl en combinación con otros agentes quimioterápicos, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de cáncer metastásico. Usado en relación con una cantidad de un inhibidor de Axl, el término puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de o produce sinergia con otro agente profiláctico o terapéutico.

45 Tal como se usa en el presente documento, los términos “manejar”, “que maneja” y “manejo” se refieren a los efectos beneficiosos que un paciente obtiene de una terapia de combinación de la invención, que no da como resultado una cura del cáncer metastásico. En determinadas realizaciones, una terapia de combinación de la invención “maneja” el cáncer metastásico de manera que previene la progresión o el empeoramiento del cáncer metastásico.

50 Tal como se usa en el presente documento, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención de la diseminación o la aparición de cáncer metastásico en un paciente.

55 Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la erradicación, la eliminación, la modificación o el control de cáncer metastásico que resulta de la terapia de combinación de la invención. En determinadas realizaciones, tales términos se refieren a la minimización o el retardo de la diseminación de cáncer metastásico.

60 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*) o (*D*) y (*L*) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC que usa una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de

asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

5 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto que se compone de los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

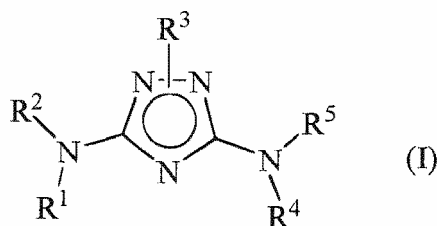
10 Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

15 Los "atropisómeros" son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos en los que la barrera para la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 14). El atropisomerismo es significativo porque introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada alrededor de los enlaces sencillos que emanan de la estructura de triazol de núcleo, los atropisómeros también son posibles y también están incluidos específicamente en los compuestos de la invención.

20 El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. en el que los compuestos de fórmula (I) se nombran en el presente documento como derivados de la estructura de núcleo central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, se nombra un grupo sustituyente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con sustituyente ciclopropilo. En diagramas estructurales químicos, se identifican todos los enlaces, excepto para algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

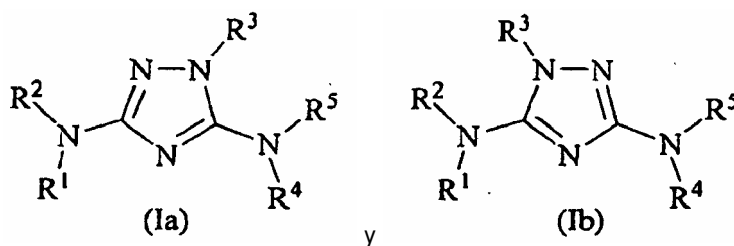
25 Para los fines de esta invención, la representación del enlace que une el sustituyente R<sup>3</sup> al resto triazol original en la fórmula (I), tal como se muestra a continuación:

30



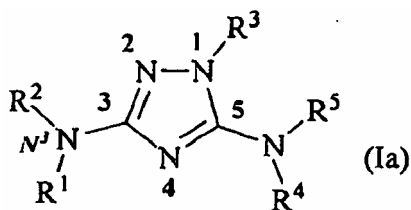
pretende incluir sólo los dos regioisómeros mostrados a continuación, es decir, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib):

35



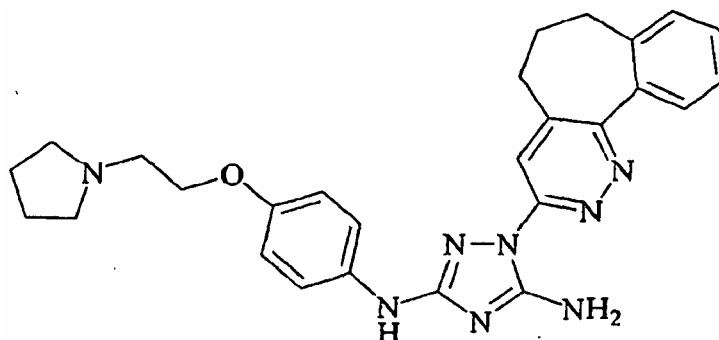
El sistema de numeración de los átomos de anillo en compuestos de fórmula (Ia) se muestra a continuación:

40



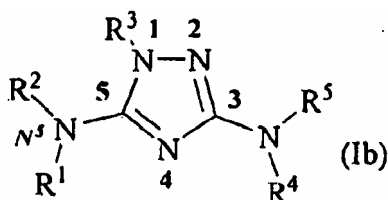
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno, R<sup>2</sup> es 4-(2-(pirrolidin-1-il)eto)fenilo y R<sup>3</sup> es 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo; es decir, un compuesto de la siguiente

fórmula:



5 se nombra en el presente documento como 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

El sistema de numeración de los átomos de anillo en compuestos de fórmula (Ib) se muestra a continuación:



10

Los compuestos de fórmula (Ib) se nombran de manera similar en el presente documento.

#### 15 REALIZACIONES DE LA INVENCION

15

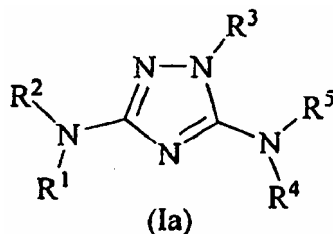
De los diversos aspectos de la invención, tal como se expone en el presente documento, se prefieren determinadas realizaciones.

20

En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el inhibidor de Axl es un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o como un tautómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

25

De esta realización, una realización preferida es aquella en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



30

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se describieron en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (I), como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o como un tautómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

35

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>,

40



5  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{10}$ , cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

10  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

15 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

30 cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ .

35 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

40  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (*Z*)-dibenzo-*b,f*[1,4]tiiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiapino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta-*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2).

55 Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia) es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-*N*<sup>9</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

60 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente,  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$

(en el que  $t$  es 1 ó 2);  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{10}$ , cada  $R^{11}$ , cada  $R^{12}$ , cada  $R^{13}$  y cada  $R^{14}$  son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

- 20  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;
- 25 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 40 cada  $R^{10}$  es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 45 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;
- 50 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 55 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
- 60 cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

- 60  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;
- 65  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-

- 5 espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahydroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);
- 10
- 15 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquier R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 20
- 25 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 35 cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 40 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 45 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
- 50 cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.
- Otra realización es un método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:
- 55 R<sup>2</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (*Z*)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahydroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2); y
- 65

R<sup>3</sup> es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-on-8-ilo, benzo[*d*]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[*d*]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[*b*]tiofenilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que *t* es 1 ó 2).

Otra realización es un método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que *t* es 1 ó 2); R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que *t* es 1 ó 2); y R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, cada R<sup>6</sup>, cada R<sup>7</sup>, cada R<sup>8</sup>, cada R<sup>9</sup>, cada R<sup>10</sup>, cada R<sup>11</sup>, cada R<sup>12</sup>, cada R<sup>13</sup> y cada R<sup>14</sup> son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente



R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiépino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-*a*]azepinilo, octahidropirrol[3,4-*c*]pirrolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, octahidropirrol[3,4-*b*]pirrolilo, octahidropirrol[3,2-*c*]piridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>6</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, alquilo, halógeno, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiépino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno y -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>.

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclohexanilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina);

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metil-3-fenilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-(4-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentil-2-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cianofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-trifluorometil-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-9,10-dimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-9,10,11-trimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-metiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65

- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-*N*-metilpiperidin-4-il-piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinil)piperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-propiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(decahidropirazino[1,2-*a*]azepin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-ciclopentiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(1-metiloctahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(*N*-metilciclopentilamino)piperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dipropilamino)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(1-propiloctahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(*N*-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(terc-butiloxicarbonilamino)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-ciclohexiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(metilpiperidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;



- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-*N*-metilpiperidin-4-ilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(*N*-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidiniil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-(*N*-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((*S*)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidiniil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((4*aR*,8*aS*)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-metiloctahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-9-cloro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-9-cloro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(*N*-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-yodofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65

- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(3*R*)-dimetilaminopirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((4-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((4-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-il-fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-il-fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((4-fenil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina y
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- 35 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:
- 40  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, heterociclilalqueno,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$  y  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ;
- 45  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno y  $-R^9-OR^8$ .
- Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-(ciclopentil)piperazin-1-il-carbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)aminocarbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2-(dimetilamino)etil)aminocarbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2-(metoxi)etil)aminocarbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)aminocarbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(2-(*N*-metilciclopentilamino)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(*N*-metilpiperidin-4-il-*N*-metilamino)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((*N*-butil-*N*-acetoamino)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(pirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(3-dietilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)-fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilprop-1-enil)-fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-isopropilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(morfolin-4-ilprop-1-enil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-(1-metilpiperidin-3-il-oxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- 65 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (1a) tal como se expuso anteriormente:

5  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrol[3,2-c]piridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)OR^6$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$ , alquilo, halógeno, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

15  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno y  $-R^9-OR^8$ .

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo)- $N^3$ -(4-(4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)piperazin-1-ilo)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-ilo)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo)- $N^3$ -(4-(*N*-metilpiperazin-1-ilo)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo)- $N^3$ -(4-(4-(2*S*)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo)-piperazinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

35 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

40  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, heterocicilalqueno,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$  y  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ; y

45  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno y  $-R^9-OR^8$ .

45 Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-ilo)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo)- $N^3$ -(4-(2-(pirrolidin-1-ilo)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

55 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

60  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrol[3,2-c]piridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)OR^6$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$ , alquilo, halógeno, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno y  $-R^9-OR^8$ .

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

10 1-((7-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15 1-((7-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(((Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(4-(4-N-metilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(((Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-dietilaminopiperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-((4*aR*,8*aS*)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

45  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, heterociclilalqueno,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$  y  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ , y

50  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

60 1-((7-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(((Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

65 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

- R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que *t* es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que *t* es 1 ó 2)
- 10
- 15 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquier R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 20
- 25 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 30 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- cada R<sup>10</sup> es una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
- 35 R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 40 Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((4-pirrolidin-1-il)piperidinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:
- 65 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;
- R<sup>2</sup> es 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (*Z*)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-1-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{12}$ , cada  $R^{13}$  y cada  $R^{14}$  son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(pirrolidin-1-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(piperidin-1-ilo)-6,7,9,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(azetidín-1-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(*R*)-pirrolidin-1-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(*S*)-pirrolidin-1-ilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^9$ -(7-(2-(*S*)-metiloxicarbonil)pirrolidin-1-ilo)-6,7,8,9-

- tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(2-(*S*)-carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(8-dietilaminoetil-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(3-(*S*)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(2-(*S*)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(3-(*R*)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(2-(*R*)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(3-(*S*)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(3-(*R*)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-ciclohexilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-ciclopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-ciclobutilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(ciclopropilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(2-(dietilamino)etil)metilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(2-(dimetilamino)etil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(carboximetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-



- benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo-[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((2*R*)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((2*R*)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]-anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((1-ciclopentiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-

- benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-((7*S*)-7-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-((7*S*)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-

benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pOR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que *t* es 1 ó 2);

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})-N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2); y cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{10}$ , cada  $R^{11}$ , cada  $R^{12}$ , cada  $R^{13}$  y cada  $R^{14}$  son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia); y cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{10}$ , cada  $R^{11}$ , cada  $R^{12}$ , cada  $R^{13}$  y cada  $R^{14}$  son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

$R^2$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-

2(3*H*)-on-8-ilo, benzo[*d*]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[*d*]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[*b*]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2); y

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo)piperazin-1-ilo)-piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-ilo)piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-ilo)piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo)piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(6-aminopiridin-3-ilo)piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-

diamina;

- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-aminofenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(benzo[*d*][1,3]dioxol-6-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-metilsulfonamidifenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(2-dietilaminometil)pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(*N*-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(6-((4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(2-(3-(*S*)-metil-4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

60 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ia) tal como se expuso anteriormente:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

65  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-on-8-ilo, benzo[*d*]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo,

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[*d*]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[*b*]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2); y

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[*c*romeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta-*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-on-8-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(2-(dimetilaminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo)piridin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-ilo)carbonil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, 1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)-N<sup>3</sup>-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[*d*]oxazol-5-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[b]tiofen-5-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

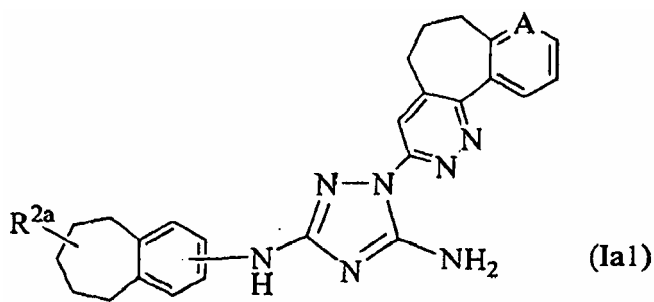
1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((S)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ia1):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

cada R<sup>2a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12a</sup>)C(O)R<sup>12a</sup>,

o R<sup>2a</sup> es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>,

cada R<sup>12a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

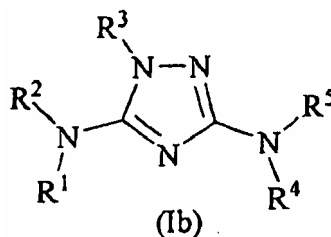
R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo,

aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

- 5  $R^{21}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 De la realización de la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, en los métodos de la invención, otra realización es aquella en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se describieron anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (I), como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o como un tautómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo.

- 20 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo  
 25 opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2); y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , cada  $R^6$ , cada  $R^7$ , cada  $R^8$ , cada  $R^9$ , cada  $R^{10}$ , cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$   
 30 son tal como se describieron anteriormente en el sumario de la invención.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

- 35  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

- cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 40 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 45 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 50 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 55 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

- cada  $R^{10}$  es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

- 60 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ .



Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (*Z*)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2)

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'[1,3]dioxolan]-3-ilo)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que *t* es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno,

alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

10 cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

20 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

30 cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

35 R<sup>2</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2); y

40 R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

55 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

60 R<sup>2</sup> es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>,

$-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  
 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el  
que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  
 $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2); y

5  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que  
consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-  
ciclohepta[4,5]tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo,  
10 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo,  
6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-  
*c*]piridazin-3-ilo, espiro-[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-  
15 espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-  
[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-  
5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo,  
5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-  
15 espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-  
ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que  
consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente  
20 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente  
sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  
 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el  
que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2).

25 Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  
alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo  
30 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido,  
cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo  
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido,  
heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo  
opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  
35  $-R^{13}-O-R^{14}N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  
 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  
 $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p  
es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2).

40 Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, se  
selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-  
1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-  
1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-  
diamina;

1-((7-metil-6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-  
3,5-diamina;

55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-  
triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-  
diamina;

60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-  
triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-  
3,5-diamina;

65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo)- $N^5$ -(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-

3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-*N*-metilpiperid-4-ilpiperazinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-metil-4-(4-(*N*-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il-fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que *t* es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b*,*f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro-[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-

benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7-(*S*)-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^3$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que *t* es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que *t* es 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que *t* es 1 ó 2);

Otra realización es el método en el que, en el compuesto de fórmula (Ib) tal como se expuso anteriormente:

$R^2$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-on-8-ilo, benzo[*d*]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[*d*]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[*b*]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^3$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que *t* es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que *p* es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que *t* es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]azepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-*c*]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]oxepino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-*c*]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-

[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anuleno-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[2,3]tiopino[4,5-*c*]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*d*]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, se selecciona del grupo que consiste en:

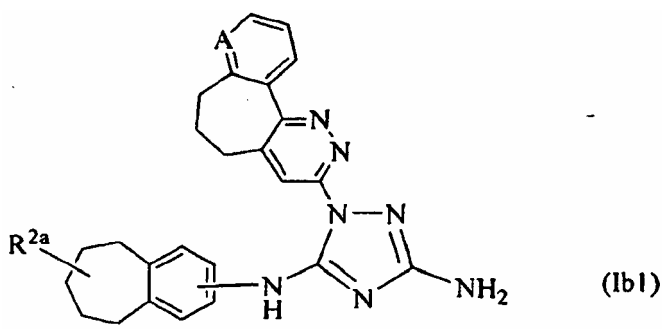
1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>6</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>6</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>6</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-N<sup>6</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es el método en el que el compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ib1):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

cada R<sup>2a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -N(R<sup>12a</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12a</sup>)C(O)R<sup>12a</sup>,

o R<sup>2a</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>,

cada R<sup>12a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>21</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alqueno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación del ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina cinasas, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de topoisomerasas, compuestos de unión al surco menor del ADN, alcaloides de la vinca, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de la aromatasas, enzimas, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos contra marcadores de superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores de mTOR, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales.

En otra realización de métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, busulfano, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, arabinósido de citosina, mercaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, actinomicina D, daunorubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, aminoglutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotecina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, vandetanib, vatalanib, anticuerpos anti-Her2, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , interleucina-2, GM-CSF, anticuerpos anti-CTLA-4, rituximab, anticuerpos anti-CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, sorafenib, doxorubicina, gemcitabina, melfalán, bortezomib, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, tositumomab, yodo-131-tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptores de muerte celular TRAIL.

En otra realización de métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en paclitaxel, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, cisplatino, carboplatino, metotrexato e imitanib.

Preferiblemente, una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(S)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(R)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(7-(S)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-

- tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((2*R*)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((1-ciclopentiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-



- 5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-

tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

y el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en paclitaxel, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, cisplatino, carboplatino, metotrexato e imitanib.

Preferiblemente, una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Preferiblemente, otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(*S*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Preferiblemente, otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(*R*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Preferiblemente, otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Preferiblemente, otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Preferiblemente, otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, es el método en el que el inhibidor de Axl es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(*S*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

Preferiblemente, en una realización, en cualquiera de las realizaciones anteriores de los métodos de prevención,

tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos es cisplatino.

5 Preferiblemente, en otra realización, en cualquiera de las realizaciones anteriores de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos es paclitaxel.

10 Preferiblemente, en otra realización, en cualquiera de las realizaciones anteriores de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el uno o más agentes quimioterápicos es imitanib.

15 En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el método previene cáncer metastásico.

20 En otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el método trata cáncer metastásico.

25 En otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, el método maneja cáncer metastásico.

30 En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, se administra el inhibidor de Axl al paciente, preferiblemente un ser humano, en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg dos veces al día, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 80 mg/kg dos veces al día, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg dos veces al día, y se administra el agente quimioterápico al mamífero en una cantidad de entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 10,0 mg/kg una vez a la semana, preferiblemente entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg una vez a la semana, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg una vez a la semana.

35 En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, se administra el inhibidor de Axl al paciente, preferiblemente un ser humano, al mismo tiempo que se administra el uno o más agentes quimioterápicos al paciente.

40 En una realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, se administra el inhibidor de Axl al paciente, preferiblemente un ser humano, de manera concurrente con la administración del uno o más agentes quimioterápicos al paciente.

45 En otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, se administra el inhibidor de Axl al paciente, preferiblemente un ser humano, antes de la administración del uno o más agentes quimioterápicos al paciente.

50 En otra realización de los métodos de prevención, tratamiento o manejo de cáncer, preferiblemente cáncer metastásico, en un paciente, que comprenden administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o

profilácticamente eficaz de un inhibidor de Axl en combinación con la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más agentes quimioterápicos, se administra el inhibidor de Axl al paciente, preferiblemente un ser humano, de manera secuencial a la administración del uno o más agentes quimioterápicos al paciente.

5

Se describen en más detalle realizaciones específicas de la invención en las siguientes secciones.

#### UTILIDAD Y PRUEBAS DE LAS TERAPIAS DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION

10 En las terapias de combinación de la invención, se usa un inhibidor de Axl, preferiblemente un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso en el sumario de la invención, como principio activo en combinación con uno o más agentes quimioterápicos en la prevención, el tratamiento o el manejo de uno o más cánceres, preferiblemente cánceres metastásicos. Preferiblemente, tales terapias de combinación de la presente invención ejercerán efectos mayores que efectos aditivos, es decir, efectos sinérgicos, ya que los mecanismos de acción empleados por el inhibidor de Axl y el uno o más agentes quimioterápicos pueden ser diferentes y cada uno puede actuar independientemente entre sí. Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, "terapia de combinación" se refiere a la administración de un inhibidor de Axl, preferiblemente un compuesto de fórmula (I) tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, en combinación con la administración de uno o más agentes quimioterápicos para la prevención, el tratamiento y el manejo de uno o más cánceres, preferiblemente cáncer metastásico. A menos que por el contexto quede claro de otro modo, "terapia de combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial del inhibidor de Axl y el uno o más agentes quimioterápicos, en cualquier orden, tal como administrar el inhibidor de Axl al mismo tiempo que la administración del uno o más agentes quimioterápicos, antes de la administración del uno o más agentes quimioterápicos o tras la administración del uno o más agentes quimioterápicos. A menos que por el contexto quede claro de otro modo, "terapia de combinación" puede incluir la administración de formas de dosificación de un inhibidor de Axl combinadas con las formas de dosificación de uno o más agentes quimioterápicos. A menos que por el contexto quede claro de otro modo, "terapia de combinación" puede incluir diferentes vías de administración para el inhibidor de Axl y para el uno o más agentes quimioterápicos. Las formas de dosificación, las vías de administración y las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, las descritas en el presente documento.

30

La tirosina cinasa receptora oncogénica, Axl, se identificó recientemente, usando un protocolo de examen genético funcional basado en retrovirus, como regulador de la migración haptotáctica, que es un acontecimiento clave en la angiogénesis. La inhibición de Axl mediante silenciamiento mediado por iARN bloqueó la migración, proliferación y formación de tubos *in vitro* de células endoteliales. Estas observaciones, que se dieron a conocer en la asamblea general de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, 16-20 de abril de 2005, Anaheim, California, y el 7º simposio anual sobre agentes antiangiogénicos, 10-13 de febrero de 2005, San Diego, California; (Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth, Holland, S.J. Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Frieria, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G y Lorens, J.B), se sustanciaron mediante un estudio *in vivo* que demostró que el silenciamiento de Axl mediado por iARNhc, estable, afectó a la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo de ratón de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista revisada por expertos (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Frieria AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pali ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nor JE, Payan DG, Lorens JB. "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", Cancer Res. (2005) vol. 65, págs. 9294-303. Estas observaciones también se dan a conocer en la solicitud de patente estadounidense publicada 2005/0118604 y la solicitud de patente europea 1 563 094, cuyas divulgaciones se incorporan como referencia en su totalidad. Por tanto, la señalización de Axl tiene un impacto sobre múltiples funciones requeridas para la neovascularización *in vitro*, y regula la angiogénesis *in vivo*. La regulación de estos procesos proangiogénicos requiere la actividad catalítica de Axl. Por tanto, la estimulación angiogénica mediada por Axl podría ser responsable de la modulación mediante un inhibidor de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl.

35

40

45

50

Por consiguiente, se dan a conocer inhibidores de Axl contemplados para su uso en las terapias de combinación de la invención en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20070213375, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080153815, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188454, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080176847, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188455, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080182862, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080188474, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20080117789, la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 20090111816, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2007/0030680, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/045978, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083353, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/0083357, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083367, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083354, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083356, la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/080134 y la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2009/054864, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. Se prefieren particularmente los inhibidores de Axl dados a conocer en la solicitud de patente PCT publicada n.º WO 2008/083367 para su uso en las terapias de combinación de la invención.

60

65

Los compuestos de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl, y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que están asociados con la actividad catalítica de Axl, incluyendo las enfermedades y los estados que se caracterizan por angiogénesis y/o proliferación celular. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl. Las enfermedades y los estados que se alivian mediante la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y estados que se alivian mediante una disminución en la actividad de Axl y enfermedades y estados que se alivian mediante un aumento en la actividad de Axl. Preferiblemente, tales enfermedades y estados se alivian mediante una disminución en la actividad de Axl (es decir, inhibición de la actividad de Axl). Las enfermedades y los estados que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl incluyen, pero no se limitan a, tumores cancerosos sólidos, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides y de pulmón de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma maligno uveal; tumores líquidos, incluyendo pero sin limitarse a, leucemias (particularmente, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo pero sin limitarse a reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo pero sin limitarse a glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

Además de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que se ven afectados por los siguientes procesos biológicos: invasión, migración, metástasis o resistencia a fármacos tal como se manifiestan en cáncer; biología de células madre tal como se manifiesta en cáncer; invasión, migración, adhesión o angiogénesis tal como se manifiestan en endometriosis; remodelación vascular tal como se manifiesta en enfermedad cardiovascular, hipertensión o lesión vascular; homeostasis ósea tal como se manifiesta en osteoporosis u osteoartritis; infección viral tal como se manifiesta, por ejemplo, en infección por el virus del Ébola; o diferenciación tal como se manifiesta en obesidad. Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse para modular procesos inflamatorios tratando septicemia, actuando como adyuvantes de vacuna y/o potenciando la respuesta inmunitaria en pacientes inmunocomprometidos.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) son útiles en la prevención, el tratamiento y el manejo de cánceres, preferiblemente cánceres metastásicos.

Los agentes quimioterápicos utilizados en las terapias de combinación de la invención pueden ser agentes citotóxicos generales o pueden seleccionar como diana una molécula celular específica. Preferiblemente, los agentes quimioterápicos utilizados en las terapias de combinación de la invención son útiles en la prevención, el tratamiento y el manejo de uno o más cánceres, preferiblemente cánceres metastásicos. Las diversas clases de agentes quimioterápicos para el tratamiento de cáncer incluyen, entre otras, antimetabolitos, agentes que reaccionan con el ADN (por ejemplo, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación del ADN, etc.), inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina cinasas, inhibidores de topoisomerasas, compuestos de unión al surco menor del ADN, agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca y taxanos), antibióticos antitumorales, hormonas y enzimas. Los fármacos de reticulación del ADN y los agentes alquilantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano), carmustina y lomustina. Los antimetabolitos ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, antagonistas de folato, por ejemplo, metotrexato; antagonistas de pirimidinas, por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina y arabinósido de citosina; y análogos de purinas, por ejemplo, mercaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina y azatioprina. Los taxanos y los alcaloides de la vinca ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel y colchicina. Los antibióticos antitumorales ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, actinomicina D, daunorubicina y bleomicina. Una enzima ejemplar eficaz como agente antineoplásico es L-asparaginasa. Los complejos de platino y los compuestos de coordinación ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino (II) (CDDP)), carboplatino y oxaliplatino. Las hormonas y los compuestos relacionados con hormonas ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, adrenocorticosteroides, por ejemplo, prednisona y dexametasona; inhibidores de la aromatasa, por ejemplo, aminoglutetimida, formestano y anastrozol; compuestos de progestina, por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona y medroxiprogesterona; y compuestos antiestrógenos, por ejemplo, tamoxifeno. Los inhibidores de topoisomerasas ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, amsacrina (m-AMSA), mitoxantrona, topotecán, irinotecán y camptotecina. Los inhibidores de tirosina cinasas ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, vandetanib y vatalanib. También pueden usarse diversos agentes antineoplásicos derivados que combinan más de una actividad anticancerígena en las terapias de combinación de la invención. Por ejemplo, NSC290205 es un compuesto de terapia de combinación que incorpora un derivado d-lactámico de androsterona y un agente alquilante basado en *N,N*-bis(2-cloroetil)anilina (Trafalis *et al.*, 2005, Br. J. Haematol. 128 (3): 343-50).

Otros agentes quimioterápicos útiles en las terapias de combinación de la invención incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, anticuerpos dirigidos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2);

citocinas tales como interferón- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ , interleucina-2 y GM-CSF; y anticuerpos para marcadores de superficie celular (por ejemplo, anti-CTLA-4, anti-CD20 (rituximab); anti-CD33). Cuando se usan anticuerpos contra marcadores de superficie celular, puede conjugarse un agente quimioterápico a los mismos para el direccionamiento específico a la célula tumoral. Los conjugados adecuados incluyen compuestos radiactivos (por ejemplo, metal radiactivo unido a un agente quelante conjugado a anticuerpo), compuestos citotóxicos y enzimas de activación de fármacos (por ejemplo, alinasa, peptidasas, esterases, anticuerpos catalíticos, etc.) (véanse, por ejemplo, Arditti *et al.*, 2005, *Mol. Cancer Therap.* 4 (2): 325-331, y la patente estadounidense n.º 6.258.360, cuyas divulgaciones se incorporan ambas al presente documento como referencia en su totalidad).

Los agentes quimioterápicos adicionales útiles en las terapias de combinación de la invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HDAC (por ejemplo, MGCD0103 y vorinostat), inhibidores de HSP 90 (por ejemplo, 17-AAG), inhibidores de BCL-2, talidomida, lenalidomida, inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, CCI-779), sorafenib, doxorubicina, gemcitabina, dexametasona, melfalán, inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, NPI052), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, tositumomab, yodo-131-tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptores de muerte celular TRAIL), y similares.

Estos y otros agentes quimioterápicos útiles en el tratamiento de cáncer se describen en "Commonly Used Antineoplastic Drugs", The Merck Manuals Online Medical Library For HealthCare Professionals en [www.mercksource.com](http://www.mercksource.com) y Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª edición, Hardman, J.G. y Limbird, L.E. eds., págs. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), cuyas divulgaciones se incorporan ambas como referencia al presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en las terapias de combinación de la invención con un segundo inhibidor de cinasas que selecciona como diana una cinasa oncogénica distinta de Axl. Los ejemplos incluyen inhibidores de cinasas asociadas con trastornos de la proliferación celular tales como, pero sin limitarse a los inhibidores de las cinasas, Aurora-A, AKT, CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK3/ciclina E, CDK5/p35, CDK6/ciclina D3, CDK7/ciclina H/MAT1, CHK1, CHK2, EGFR, c-RAF, RAS, cSRC, Yes, Fyn, Lck, Fes, Lyn, Bmx, FGFR3, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , P13, IGF-IR, MAPK2, MAPKAP-K2, JNK, MEK1, p70S6K, PAK2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , PDK1, PKA, PKC $\epsilon$ , PKC, PKD2, VEGF, PRAK, PRK2, RET, ROCK-II, Rsk1, Rsk2, Rsk3 y SGK.

En algunas realizaciones, el segundo inhibidor de cinasas es un inhibidor de la Abl cinasa. Por ejemplo, la leucemia mielógena crónica es una neoplasia mielóide caracterizada por la proliferación maligna de células madre leucémicas en la médula ósea. La mayor parte de las leucemias mielógenas crónicas están asociadas con una anomalía citogenética definida por una translocación recíproca t(9;22)(q34;q11). Esta aberración cromosómica da como resultado la generación de una proteína de fusión BCR/ABL con actividad cinasa activada. Los inhibidores de la actividad cinasa de la proteína de fusión son eficaces en el tratamiento de leucemia mielógena crónica aunque pueden desarrollarse formas resistentes tras el tratamiento continuado. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con inhibidores de la Abl cinasa puede reducir las probabilidades de células resistentes mediante la selección como diana de un proceso celular distinto del seleccionado como diana por el inhibidor de cinasas solo. Un inhibidor de la Abl cinasa ejemplar es 2-fenilaminopirimidina, también conocida como mesilato de imatinib y GLEEVEC®. Por tanto, en algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con el inhibidor de la Abl cinasa 2-fenilaminopirimidina y sus derivados. En otras realizaciones, el inhibidor de la Abl cinasa puede ser piridol[2,3-d]pirimidina y sus derivados, que se identificó originariamente como inhibidores de la Src cinasa. En aún realizaciones adicionales, el inhibidor de la Abl cinasa es tirfostinas y sus derivados (por ejemplo, adafostina) que afectan a la asociación de la cinasa con sus sustratos. Otros inhibidores de la Abl cinasa útiles en las terapias de combinación de la presente invención resultarán evidentes para el experto.

En una realización de las terapias de combinación de la invención, el inhibidor de Axl utilizado en la misma actúa mediante el mismo mecanismo que el uno o más agentes quimioterápicos utilizados en la misma. En otra realización de las terapias de combinación de la invención, el inhibidor de Axl utilizado en la misma actúa mediante un mecanismo distinto al del uno o más agentes quimioterápicos utilizados en la misma.

Las terapias de combinación de la invención son útiles en la prevención, el tratamiento o el manejo de uno o más cánceres, preferiblemente cánceres metastásicos. Cuando un cáncer se disemina (metastatiza) desde su sitio original (tumor primario) a otra zona del organismo, se denomina "cáncer metastásico". Prácticamente todos los cánceres tienen el potencial de diseminarse de esta manera. Por consiguiente, las terapias de combinación de la invención son útiles en la prevención, el tratamiento o el manejo de un cáncer metastásico en el que el tumor primario es uno o más de los siguientes cánceres: leucemias tales como, pero sin limitarse a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico, leucemias crónicas tales como, pero sin limitarse a, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mielomas múltiples tales como, pero sin limitarse a, mieloma múltiple indolente, mieloma no secretor, mieloma

- osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significación indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de cadenas pesadas; sarcomas óseo y de tejido conjuntivo tales como, pero sin limitarse a, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales tales como, pero sin limitarse a, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma lobulillar (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer medular de mama, cáncer mucinoso de mama, cáncer tubular de mama, cáncer papilar de mama, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer inflamatorio de mama; cáncer suprarenal tal como pero sin limitarse a feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides tal como pero sin limitarse a cáncer papilar o folicular de tiroides, cáncer medular de tiroides y cáncer anaplásico de tiroides; cáncer de páncreas tal como pero sin limitarse a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y carcinoide o tumor de células de los islotes; cánceres de hipófisis tales como, pero limitados a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares tales como, pero sin limitarse a, melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma coroideo y melanoma del cuerpo ciliar y retinoblastoma; cánceres de vagina tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer de vulva tal como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres de útero tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de endometrio y sarcoma de útero; cánceres de ovario tales como, pero sin limitarse a, carcinoma epitelial de ovario, tumor limitrofe, tumor de células germinales y tumor del estroma; cánceres de esófago tales como, pero sin limitarse a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células en granos de avena (células pequeñas); cánceres de estómago tales como, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, fungoso (polipoide), ulceroso, de diseminación superficial, de diseminación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres de recto; cánceres de hígado tales como, pero sin limitarse a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de vesícula biliar tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, pero sin limitarse a, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas; cánceres de testículo tales como, pero sin limitarse a, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, teratoma, carcinoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata tales como, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y rabdomiosarcoma; cánceres genitales tales como cáncer de pene; cánceres de boca tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de glándula salival tales como, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma quístico adenoide; cánceres de faringe tales como, pero sin limitarse a, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, pero sin limitarse a, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de transición (pelvis renal y/o uréter); tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares.
- 50 El que se desarrollen metástasis a partir de un tumor primario depende de la interacción compleja de muchos factores de células tumorales, incluyendo el tipo de tumor primario, el grado de madurez (diferenciación) de las células tumorales primarias, la ubicación del tumor primario y cuánto tiempo ha estado presente el tumor primario, así como otros factores que aún no se entienden por completo.
- 55 El tratamiento del cáncer metastásico depende de dónde está ubicado el tumor primario. Cuando el cáncer de mama se disemina a los pulmones, por ejemplo, sigue siendo un cáncer de mama y el tratamiento está determinado por el origen del cáncer metastásico dentro de la mama, no por el hecho de que ahora esté en el pulmón. Aproximadamente el 5 por ciento de las veces, se descubre el cáncer metastásico pero el tumor primario no puede identificarse. El tratamiento de estos cánceres metastásicos viene dictado por su ubicación más que por su origen.
- 60 Los cánceres metastásicos se nombran según el tejido del tumor original (si se conoce). Por ejemplo, un cáncer de mama que se ha diseminado al cerebro se denomina cáncer de mama metastásico en cerebro.
- Las metástasis se diseminan de tres maneras: mediante extensión local desde el tumor a los tejidos circundantes, a través del torrente sanguíneo a sitios distantes o a través del sistema linfático a ganglios linfáticos vecinos o distantes. Cada clase de cáncer puede tener una vía de diseminación típica.

Tejidos que son particularmente susceptibles de cáncer metastásico son el cerebro, hígado, hueso y pulmón, aunque pueden verse afectados todos los tejidos del organismo. Cualquier cáncer puede diseminarse al cerebro, aunque los que lo hacen de forma más común son el cáncer de pulmón y el de mama. El cáncer más común que metastatiza en el hígado es el cáncer de colon u otro cáncer gastrointestinal. Los cánceres que se diseminan de forma más común a los huesos son el cáncer de próstata, el de pulmón y el de mama. Las metástasis en el pulmón son comunes para muchos tipos de cáncer.

En una realización preferida de la invención, la propiedad específica de la metástasis se selecciona como diana usando las terapias de combinación descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, puede usarse un inhibidor de Axl, preferiblemente un compuesto de fórmula (I) tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, en combinación con uno o más agentes quimioterápicos, para tratar una metástasis que se origina a partir de un tumor primario en diversos tejidos del organismo, incluyendo, pero sin limitarse a, tumores primarios de hueso, de mama, de las vías respiratorias, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, de las vías urinarias (por ejemplo, vejiga), de los ojos, de hígado, de piel, de cabeza, de cuello, de tiroides, de paratiroides y formas metastásicas de los mismos. En una realización, la metástasis que va a tratarse mediante las terapias de combinación de la invención es metástasis de pulmón y/o de hígado que se origina a partir de un tumor primario de mama.

Las terapias de combinación de la invención también son útiles en el tratamiento de determinados trastornos de la proliferación celular. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

a) trastornos proliferativos de mama, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar *in situ* y cáncer de mama metastásico;

b) trastornos proliferativos de la piel, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y sarcoma de Kaposi;

c) trastornos proliferativos de las vías respiratorias, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma maligno;

d) trastornos proliferativos de cerebro, que incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, tumores ependimarios, oligodendrogiales, meningiomas y tumores neuroectodérmicos y pineales;

e) trastornos proliferativos de los órganos reproductores masculinos, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer de testículo y cáncer de pene;

f) trastornos proliferativos de los órganos reproductores femeninos, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de útero (de endometrio), cánceres de cuello uterino, de ovario, de vagina, de vulva, sarcoma de útero y tumor de células germinales de ovario;

g) trastornos proliferativos del tracto digestivo, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, de estómago (gástrico), de páncreas, cáncer de células del islote del páncreas, cánceres de recto, de intestino delgado y de glándula salival;

h) trastornos proliferativos de hígado, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hepatocelular mixto, cáncer de hígado primario y cáncer de hígado metastásico;

i) trastornos proliferativos de los ojos, que incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma;

j) trastornos proliferativos de cabeza y cuello, que incluyen, pero no se limitan a, cánceres de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, y cáncer de labio y de boca, cáncer de cuello escamoso, cáncer de seno paranasal metastásico;

k) trastornos proliferativos de células linfocíticas, que incluyen, pero no se limitan a, diversos linfomas de células T y células B, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central;

l) leucemias, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas,

m) trastornos proliferativos de tiroides, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de tiroides, timoma, timoma maligno, carcinomas medulares de tiroides, carcinomas papilares de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A), feocromocitoma, adenomas de paratiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN2B), carcinoma



medular de tiroides familiar (FMTC) y carcinoides;

n) trastornos proliferativos de las vías urinarias, que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga;

5 o) sarcomas, que incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomioma;

p) trastornos proliferativos de los riñones, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras del riñón; y adenocarcinoma de células renales;

10 q) linfoma/leucemia linfoblástico/linfoblástica de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras), linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de células B de la zona marginal, leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo  
15 MALT, linfoma ganglionar de células B de la zona marginal, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt

20 (r) linfoma/leucemia linfoblástico/linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras), leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, linfoma/leucemia de células T en adultos (HTLV-1), linfoma extraganglionar de células T/linfocitos citolíticos naturales, linfoma de células T de tipo nasal, de tipo de enteropatía, linfoma hepatoesplénico de células T gamma-delta, linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T periféricas, de tipo cutáneo primario, de células T/nulas,  
25 no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas y de tipo sistémico primario;

30 (s) linfoma de Hodgkin predominante en linfocitos nodulares, linfoma de Hodgkin de esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de Hodgkin con reducción de linfocitos;

35 (t) leucemia mielógena (por ejemplo, con cromosoma Filadelfia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), mieloma múltiple, leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinófila crónica/síndrome hipereosinófilo, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, leucemia mielomonocítica juvenil, anemia que no responde al tratamiento con sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia que no responde al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinjaje, anemia que no responde al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con blastos en exceso, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12);

40 (u) AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos anómalos en médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y AML con anomalías en 11q23 (MLL), AML mínimamente diferenciada, AML sin madurez, AML con madurez, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.

45 Debe entenderse que las descripciones de trastornos proliferativos no se limitan a los estados descritos anteriormente, sino que abarcan otros trastornos caracterizados por crecimiento incontrolado y neoplasia maligna. Se entiende además que los trastornos proliferativos incluyen diversas formas metastásicas de los tipos de cáncer y tumor primario descritos en el presente documento. Las terapias de combinación de la invención pueden someterse a prueba para determinar la eficacia frente a estos trastornos, particularmente diversas formas metastásicas del  
50 tumor primario, y un régimen terapéuticamente eficaz establecido. La eficacia, tal como se describe adicionalmente a continuación, incluye reducción o remisión de los tumores metastásicos, disminuciones en la velocidad de proliferación celular o efecto citostático o citotóxico sobre el crecimiento de células de cáncer metastásico.

55 El efecto antiproliferativo de una terapia de combinación de la invención puede evaluarse administrando los principios activos de la terapia de combinación a una línea celular de tumor en cultivo. En el contexto de un ensayo *in vitro*, la administración de un principio activo puede conseguirse simplemente poniendo en contacto las células en cultivo con el principio activo en cantidades eficaces para inhibir la proliferación celular. Alternativamente, el efecto antiproliferativo de una terapia de combinación de la invención puede evaluarse administrando los principios activos  
60 de la terapia de combinación a un animal en un modelo *in vivo* autorizado para proliferación celular.

Los ejemplos de líneas celulares de tumores derivadas de tumores humanos y disponibles para su uso en los estudios *in vivo* incluyen, pero no se limitan a, líneas celulares de leucemia (por ejemplo, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPM1-8226, SR, P388 y P388/ADR); líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas  
65 (por ejemplo, A549/ATCC, EK VX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522 y LXFL 529); líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas (por ejemplo, DMS 114 y SHP-77); líneas celulares

de cáncer de colon (por ejemplo, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, DLD-1 y KM20L2); líneas celulares de cáncer del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, SNB-78 y XF 498); líneas celulares de melanoma (por ejemplo, LOX I MVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, RPMI-7951 y M19-MEL); líneas celulares de cáncer de ovario (por ejemplo, IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 y SK-OV-3); líneas celulares de cáncer renal (por ejemplo, 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, RXF-631 y SN12K1); líneas celulares de cáncer de próstata (por ejemplo, PC-3 y DU-145); líneas celulares de cáncer de mama (por ejemplo, MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D y MDA-MB-468); y líneas celulares de cáncer de tiroides (por ejemplo, SK-N-SH).

Las terapias de combinación de la invención pueden someterse a prueba para determinar el tratamiento de leucemias y linfomas sometiendo a prueba la terapia de combinación en el xenoinjerto en un modelo de ratón SCID que usa líneas celulares de cáncer que expresan Axl humana incluyendo, pero sin limitarse a, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1. Además, la terapia de combinación puede someterse a prueba para determinar su uso en el tratamiento de leucemias en el xenoinjerto en un modelo de ratón SCID o nu/nu que usa líneas celulares de leucemia AML y CML que expresan Axl humana.

Las terapias de combinación de la invención pueden someterse a prueba para determinar su eficacia en la prevención, el tratamiento o el manejo de cánceres metastásicos en modelos animales conocidos de cáncer metastásico, tales como el modelo de tumor de mama 4T1 de ratón (véase Pulaski, B.A. *et al.*, Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16).

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, DOSIFICACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LAS TERAPIAS DE COMBINACIÓN DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas de inhibidores de Axl y otros agentes quimioterápicos usados en las terapias de combinación de la invención se conocen o pueden prepararse según métodos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, se dan a conocer métodos de preparación y formulación de composiciones farmacéuticas de los inhibidores de Axl de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, en la solicitud de patente PCT publicada n.º 2008/083367, que se incorpora al presente documento en su totalidad, así como métodos de administración.

En general, la cantidad de un inhibidor de Axl, preferiblemente un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso en el sumario de la invención, o la cantidad de uno o más agentes quimioterápicos que serán eficaces en el tratamiento, la prevención o el manejo de cáncer metastásico en las terapias de combinación de la invención, puede determinarse mediante técnicas de investigación convencionales. Por ejemplo, la cantidad de dosificación de cada principio activo en una terapia de combinación de la invención que será eficaz en el tratamiento, la prevención o el manejo de cáncer metastásico puede determinarse administrando la terapia de combinación a un modelo animal tal como los descritos en el presente documento o mediante uno conocido por un experto en la técnica. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos de cada principio activo en una terapia de combinación de la invención.

La selección de la dosis profiláctica o terapéuticamente eficaz preferida de un principio activo usado en las terapias de combinación de la invención puede determinarse (por ejemplo, mediante ensayos clínicos) por un experto basándose en la consideración de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad del cáncer metastásico.

La dosis precisa de o bien el inhibidor de Axl o bien el uno o más agentes quimioterápicos usados en las terapias de combinación de la invención también dependerá de la vía de administración y la gravedad del cáncer metastásico y debe decidirse según el criterio del médico general y las circunstancias de cada paciente. Pueden extrapolarse las dosis eficaces a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo animal o *in vitro*.

Por ejemplo, una dosis diaria terapéuticamente eficaz para un inhibidor de Axl, es decir, un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, es (para un mamífero de 70 kg) de desde aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) hasta aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de desde aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) hasta aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de desde aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) hasta aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

Se conocen en la técnica dosificaciones, vías de administración y uso recomendado de los agentes quimioterápicos usados en las terapias de combinación de la invención, y a menudo se describen en bibliografía tal como Physician's Desk Reference (edición actual). Además, se proporcionan dosis típicas de determinados agentes quimioterápicos conocidos en la patente estadounidense 7.351.729.

Preferiblemente, la invención proporciona para cualquier método de administración dosis menores del uno o más agentes quimioterápicos usados en las terapias de combinación de la invención que las que se sabía previamente que eran eficaces para la prevención, el tratamiento y el manejo de cáncer metastásico. Incluso más preferiblemente, se administran dosis menores del uno o más agentes quimioterápicos en las terapias de combinación de la invención con dosis menores del inhibidor de Axl.

En las terapias de combinación de la invención, se administra un inhibidor de Axl de manera simultánea a, antes de o tras la administración de uno o más otros agentes quimioterápicos, tal como se describe en el presente documento, por la misma vía de administración o por vías diferentes. Tal terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos adicionales, así como la administración del inhibidor de Axl y cada agente quimioterápico en su propia formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, pueden administrarse el inhibidor de Axl y el otro uno o más agentes quimioterápicos al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o puede administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral independientes. Cuando se usan formulaciones de dosificación independientes, pueden administrarse el inhibidor de Axl y el uno o más agentes quimioterápicos al paciente esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente, o en tiempos escalonados por separado, es decir, de manera secuencial. Todas las combinaciones de administración de este tipo están abarcadas por las terapias de combinación de la invención.

En determinadas realizaciones de las terapias de combinación de la invención, se administra el inhibidor de Axl a un paciente, preferiblemente un ser humano, de manera concurrente con uno o más agentes quimioterápicos útiles para el tratamiento de cáncer. El término "de manera concurrente" no está limitado a la administración de los principios activos (es decir, el inhibidor de Axl y el uno o más agentes quimioterápicos) exactamente al mismo tiempo, sino que más bien significa que el inhibidor de Axl y el otro agente quimioterápico se administran a un paciente en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de tal manera que el inhibidor de Axl pueda actuar junto con el otro agente quimioterápico para proporcionar un beneficio aumentado que si se hubieran administrado de otro modo. Por ejemplo, puede administrarse cada principio activo de las terapias de combinación de la invención al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse de manera suficientemente próxima en el tiempo de manera que proporcionen el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Puede administrarse cada principio activo por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En diversas realizaciones, se administran los principios activos con menos de 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, con de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de diferencia, con de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, con de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, con de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, con de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, con de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, con de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, con de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, con de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, con de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, con de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, con no más de 24 horas de diferencia o con no más de 48 horas de diferencia. En realizaciones preferidas, se administran dos o más principios activos dentro de la misma visita del paciente.

En otras realizaciones, se administran los principios activos con de aproximadamente 2 a 4 días de diferencia, con de aproximadamente 4 a 6 días de diferencia, con aproximadamente 1 semana de diferencia, con de aproximadamente 1 a 2 semanas de diferencia o con más de 2 semanas de diferencia. En realizaciones preferidas, se administran los principios activos en un lapso de tiempo en el que ambos principios activos todavía son profiláctica y terapéuticamente activos. Un experto en la técnica podría determinar un lapso de tiempo de este tipo determinando la semivida de los principios activos administrados.

En determinadas realizaciones, se administran los principios activos de la invención de manera cíclica a un paciente. Una terapia en ciclos implica la administración de un primer principio activo, tal como el inhibidor de Axl, durante un periodo de tiempo, seguido por la administración del segundo y/o el tercer principio activo durante un periodo de tiempo y la repetición de esta administración secuencial. La terapia en ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En determinadas realizaciones, se administran los principios activos en un ciclo de menos de aproximadamente 3 semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 10 días o aproximadamente una vez cada semana. Un ciclo puede comprender la administración de un principio activo mediante infusión a lo largo de aproximadamente 90 minutos cada ciclo, aproximadamente 1 hora cada ciclo, aproximadamente 45 minutos cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de reposo, al menos 2 semanas de reposo, al menos 3 semanas de reposo. El número de ciclos administrados es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 ciclos, más normalmente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 ciclos, y más normalmente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 ciclos.

En aún otras realizaciones, se administran los principios activos de las terapias de combinación de la invención en regímenes de dosificación metronómicos, o bien mediante infusión continua o administración frecuente sin periodos de reposo prolongados. Tal administración metronómica puede implicar una dosificación a intervalos constantes sin periodos de reposo. Normalmente se usan los agentes quimioterápicos, en particular agentes citotóxicos, en dosis menores. Tales regímenes de dosificación abarcan la administración diaria a largo plazo de dosis relativamente bajas durante periodos de tiempo prolongados. En una realización, el uso de dosis menores del agente quimioterápico puede minimizar los efectos secundarios tóxicos y eliminar los periodos de reposo. En determinadas realizaciones, se administran los principios activos mediante dosis baja a largo plazo o infusión continua que oscila entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 2 días, y aproximadamente 1 semana, y aproximadamente 2 semanas, y aproximadamente 3 semanas, y aproximadamente 1 mes, y aproximadamente 2 meses, y aproximadamente 3 meses, y aproximadamente 4 meses, y aproximadamente 5 meses, y aproximadamente 6 meses. La planificación de tales regímenes de dosis puede optimizarse por el oncólogo experto.

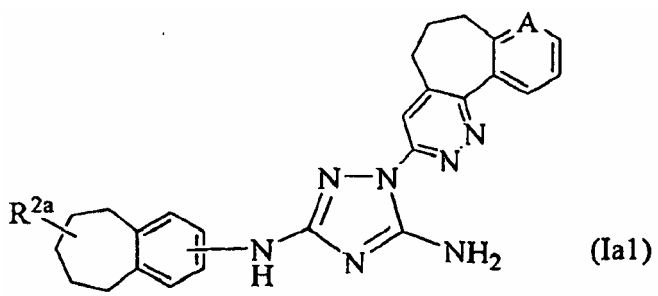
En otras realizaciones, se administran los principios activos de manera concurrente a un paciente de manera que se administran dosis del agente quimioterápico por separado aún dentro de un intervalo de tiempo de manera que el inhibidor de Axl pueda actuar junto con el agente quimioterápico. Por ejemplo, puede administrarse el agente quimioterápico una vez a la semana y puede administrarse el inhibidor de Axl cada día. En otras palabras, los regímenes de dosificación para los principios activos se llevan a cabo de manera concurrente incluso si los principios activos no se administran simultáneamente o dentro de la misma visita del paciente.

En una realización preferida, se administra el inhibidor de Axl cada día al paciente y se administran el uno o más agentes quimioterápicos una vez a la semana.

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) utilizados en las terapias de combinación de la invención, usando técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica, así como mediante los métodos descritos en la solicitud de patente PCT publicada n.º 2008/083367. Pueden encontrarse ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I) en esta publicación.

Alternativamente, pueden prepararse determinados compuestos de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, mediante los métodos dados a conocer en el presente documento. En particular, los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (Ia1):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

cada  $R^{2a}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-N(R^{12a})_2$  y  $-N(R^{12a})C(O)R^{12a}$ ,

o  $R^{2a}$  es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,

cada  $R^{12a}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

$R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>21</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

5 como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entiende que un experto habitual en la técnica podría preparar los compuestos de fórmula (Ia1) mediante métodos similares a los métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por un experto habitual en la técnica. También se entiende que un experto habitual en la técnica podría preparar de manera similar, tal como se describe a continuación, otros compuestos de fórmula (Ia) y los compuestos de fórmula (Ib1), tal como se expuso anteriormente en la sección de realizaciones, no ilustrados específicamente a continuación, usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario.

10 También se entiende que en los siguientes esquemas de reacción y a lo largo de toda esta descripción, sólo son admisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas si tales contribuciones dan como resultado compuesto estables.

Los expertos en la técnica también apreciarán que en los procedimientos descritos a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores para hidroxilo adecuados incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores para amino, amidino y guanidino adecuados incluyen bencilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores para mercapto adecuados incluyen -C(O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo, y similares. Los grupos protectores para ácido carboxílicos adecuados incluyen ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos.

Pueden añadirse o eliminarse grupos protectores según técnicas convencionales, que un experto habitual en la técnica conoce y tal como se describe en el presente documento.

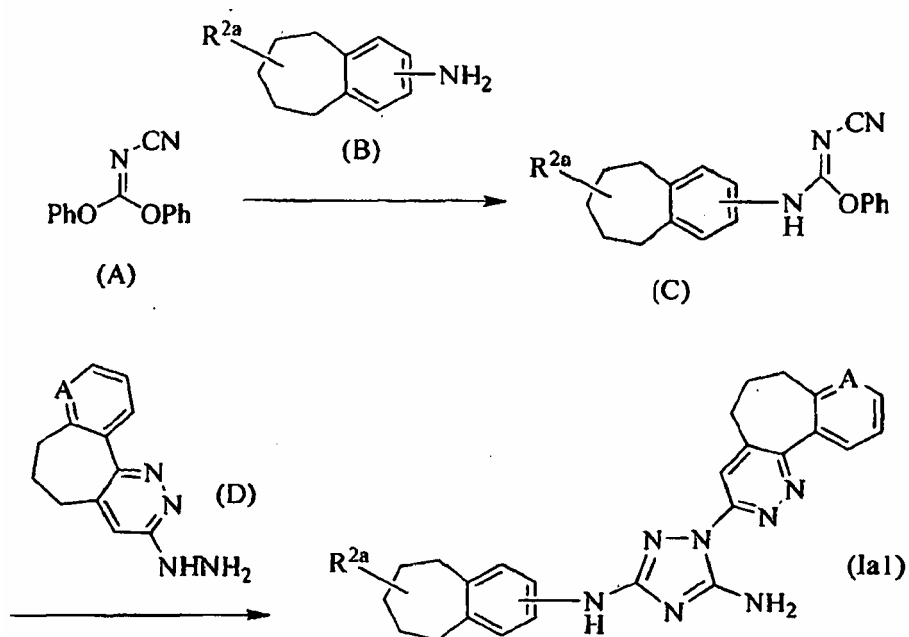
30 El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3<sup>o</sup> ed., Wiley. Tal como apreciaría un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como, pero sin limitarse a, una resina de Wang, una resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

35 Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no presentar actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y después metabolizarse en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, pueden describirse tales derivados como "profármacos".

40 En general, pueden obtenerse componentes de partida a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>a</sup> edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en esta invención. Se registraron los espectros de <sup>1</sup>H-RMN en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD, acetona-*d*<sub>6</sub> con trimetilsilano (TMS) como referencia interna usando un instrumento de 300 MHz de Gemini. Se adquirieron los reactivos y los disolventes de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se llevó a cabo cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla de 230-400) a una presión positiva de nitrógeno. Se usaron instrumentos de CL-EM de Waters para registrar los espectros de CL-EM para las determinaciones de masa y pureza. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. Se preparó la salmuera usada disolviendo cloruro de sodio en agua desionizada hasta el punto de saturación.

50 Se preparan en general compuestos de fórmula (Ia1), tal como se describió anteriormente, tal como se ilustra a continuación en el esquema de reacción 1 en el que A y R<sup>2a</sup> son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia1) y Ph es un grupo fenilo:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 1



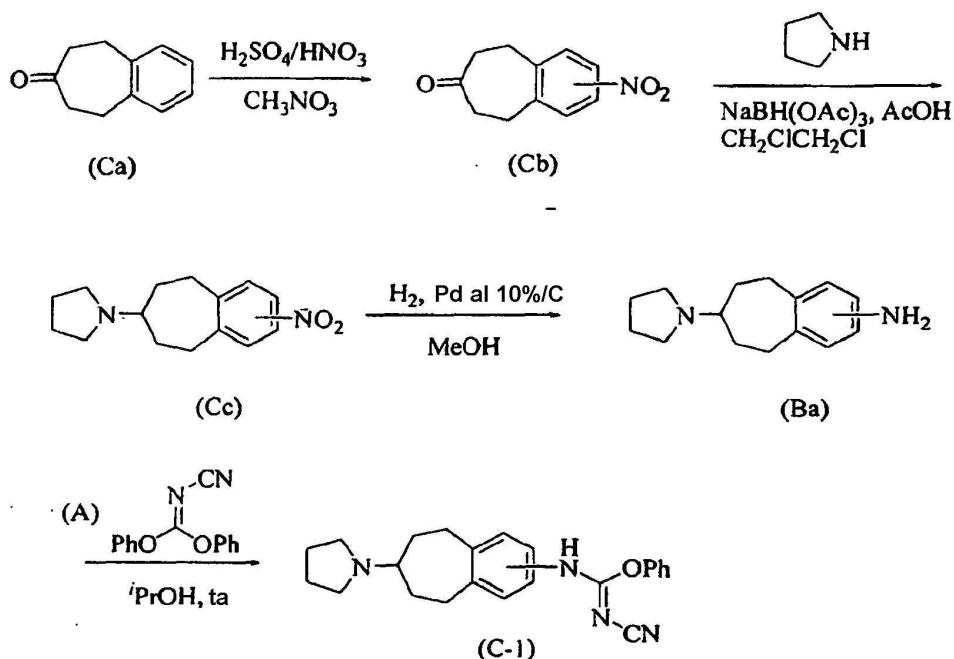
5 Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos dados a conocer en el presente documento.

10 En general, se preparan compuestos de fórmula (1a1), tal como se expone mediante el esquema de reacción 1, tratando en primer lugar cianocarbonylimidato de difenilo (A) (en el que los grupos fenilo en el mismo pueden reemplazarse por otros grupos adecuados o grupos sustituidos de manera adecuada conocidos por un experto en la técnica) (1,1 equiv.) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, incluyendo, pero sin limitarse a, alcohol isopropílico, a las temperaturas ambientales durante la noche. El producto de diacylurea de fórmula (C) precipita en general y puede lograrse su aislamiento mediante filtración, lavando con un disolvente apropiado y secando. Se añade hidrato de hidrazina de fórmula (D) (2 equivalentes) a una suspensión del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente apropiado. En general, se produce la reacción de formación de anillo a la temperatura ambiental y puede aislarse el triazol producto de fórmula (1a1) mediante técnicas de aislamiento convencionales.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (1b1), tal como se expuso anteriormente en la sección de realizaciones, usando la ruta de síntesis, explicada resumidamente en el esquema de reacción 1, en cantidades variables dependiendo de la naturaleza estérica y electrónica de los materiales de partida así como de las condiciones de reacción particulares empleadas. En algunos casos, se aíslan compuestos de fórmula (1b1) como isómeros minoritarios junto con compuestos de fórmula (1a1) como isómeros mayoritarios, por ejemplo, durante la cromatografía en columna tal como se describe en el presente documento.

25 Los compuestos de fórmula (C-1) son compuestos de fórmula (C), tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 1, en los que R<sup>2a</sup> es pirrolidin-1-ilo. Pueden prepararse según el método descrito a continuación en relación con el esquema de reacción 2:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 2



5 Los compuestos de fórmula (Ca) y fórmula (A) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos descritos en el presente documento o conocidos por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (Ba) son compuestos de fórmula (B), tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 1.

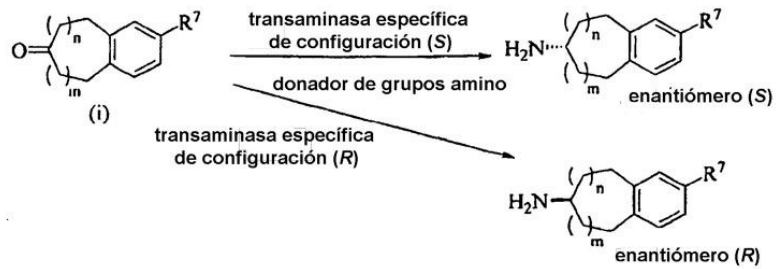
10 En general, se preparan compuestos de fórmula (C-1), por ejemplo, tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 2, mediante nitración del benzo[7]anuleno de fórmula (Ca) para formar el nitrocompuesto de fórmula (Cb). La aminación reductora del grupo ceto en la cetona de fórmula (Cb) produce el compuesto sustituido con pirrolidina de fórmula (Cc). La reducción del grupo nitro del compuesto sustituido con pirrolidina de fórmula (Cc), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, da la anilina de fórmula (Ba). La reacción de la anilina de fórmula (Ba) con cianocarbonylimidato de difenilo de fórmula (A) produce el compuesto de fórmula (C-1). Los compuestos de fórmula (C-1) son enantioméricos. Pueden aislarse los enantiómeros del compuesto (C-1), y compuestos similares de la invención, por ejemplo, mediante HPLC de fase quiral.

20 La aminación estereoselectiva de determinadas cetonas cíclicas, tales como los compuestos de fórmula (Cb) tal como se expuso anteriormente, puede representar un reto difícil o ser imposible. Por consiguiente, lo siguiente describe un método de preparación de compuestos de fórmula (Ia1) y (Ib1) usando transaminasas para producir aminas primarias enantioméricamente puras a partir de cetonas cíclicas, particularmente a partir de cetonas cíclicas condensadas a un anillo aromático sustituido.

25 Las transaminasas (también conocidas como aminotransferasas) son enzimas que catalizan una reacción de transaminación entre una molécula donadora de grupos amino (tal como una amina o un aminoácido) y una molécula aceptora de grupos amino (tal como una cetona o un  $\alpha$ -cetoácido). Específicamente, la transaminación enzimática implica eliminar el grupo amino de la molécula donadora de grupos amino (dejando un grupo carbonilo) y transferir el grupo amino a la molécula aceptora de grupos amino (o  $\alpha$ -cetoácido) convirtiendo el resto cetona en la misma en una amina (o un aminoácido). Puede encontrarse una descripción de las transaminasas y su uso en síntesis estereoselectiva en "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2ª edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommarius, págs. 873-893, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

35 Las transaminasas son particularmente adecuadas para la síntesis enzimática de aminas quirales a partir de los precursores de cetona correspondientes. Pueden usarse transaminasas disponibles comercialmente para conseguir una aminación enzimática quiral de un material de partida deseado en la preparación de los compuestos de la invención. En particular, puede convertirse, en condiciones adecuadas, una cetona de la siguiente fórmula (i) en la que n y m son iguales y son 0, 1 ó 2 y R es nitro, halógeno o  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12a}$  (en el que  $\text{R}^{12a}$  es tal como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia1)) en el enantiómero (S) y el enantiómero (R) correspondientes en los que el carbono al que se une el grupo amino está o bien en la configuración (S) o bien en la (R), respectivamente, utilizando una transaminasa específica para la configuración (S) y una molécula donadora de grupos amino, tal como L-alanina, o una transaminasa específica para la configuración (R) y una molécula donadora

de grupos amino, tal como L-alanina, tal como se muestra a continuación:



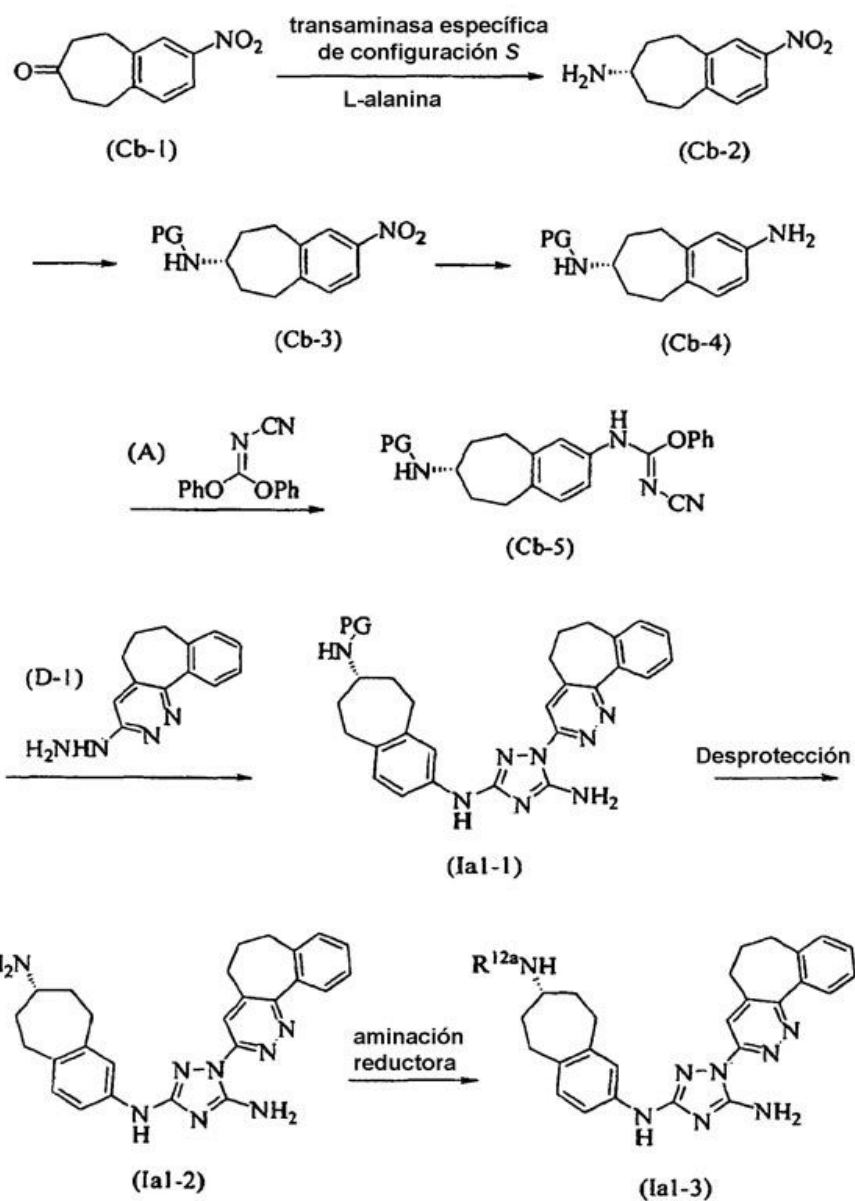
- 5 Un experto habitual en la técnica apreciaría que el grupo amino en el enantiómero (S) y el enantiómero (R) pueden funcionalizarse adicionalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del enantiómero (S) anterior con 1,4-dibromobutano en las condiciones de alquilación apropiadas dará como resultado que el grupo amino se convierta en un grupo 1-pirrolidinilo sin racemización del centro quiral. Alternativamente, el tratamiento del enantiómero (S) anterior con un agente de acilación apropiado dará como resultado que el grupo amino se acile en consecuencia, etc.
- 10

Utilizando la transaminasa apropiada para convertir la cetona cíclica de fórmula (i) en el enantiómero apropiado, puede aislarse el enantiómero apropiado con un e.e. de más del 80% y preferiblemente un e.e. de más del 90%.

- 15 La siguiente reacción 3, en la que el compuesto de fórmula (Cb-1) es un compuesto de fórmula (i) tal como se describió anteriormente y PG representa un grupo protector de nitrógeno, ilustra un método de preparación de un compuesto quiral de fórmula (la1) utilizando una transaminasa tal como se describió anteriormente:



## ESQUEMA DE REACCIÓN 3



- 5 Los compuestos de fórmula (Cb-1) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Pueden prepararse compuestos de fórmula (D-1) según métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos dados a conocer en el presente documento. La transaminasa específica para la configuración (S) está disponible comercialmente de Codexis. Preferiblemente, la transaminasa específica para la configuración (S) es ATA-103 de Codexis.
- 10 En general, se preparan compuestos de fórmula (Ia1-1) mediante el método dado a conocer anteriormente en el esquema de reacción 3, convirtiendo en primer lugar la cetona de fórmula (Cb-1) en el compuesto quiral de fórmula (Cb-2) en el que el grupo amino de una molécula donadora de grupos amino, preferiblemente L-alanina, se transfiere a la cetona de fórmula (Cb-1) a través de una reacción de transaminación enzimática en condiciones adecuadas. En particular, se trata la cetona de fórmula (Cb-1) con una cantidad molar en exceso de una molécula donadora de grupos amino en presencia de una cantidad catalítica de una transaminasa, preferiblemente una transaminasa específica para la configuración (S), y una cantidad estequiométrica o estequiométrica en exceso de una mezcla de piruvato reductasa que reduce (desactiva) el producto secundario de 2-cetoácido, impulsando de este modo la reacción en el sentido deseado. Preferiblemente, la mezcla de piruvato reductasa es PRM-102 de Codexis. Se lleva a cabo la reacción a la temperatura ambiental, a un pH de entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,0, y durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 6 días, preferiblemente durante aproximadamente 4 días. Se aísla el compuesto quiral de fórmula (Cb-2) de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.
- 15
- 20

Alternativamente, puede impulsarse la reacción de transaminación hasta completarse acoplando la reacción a una segunda reacción que consume el subproducto de 2-cetoácido en una etapa esencialmente irreversible, tal como se describe en más detalle en "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2ª edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommarius, págs. 873-893.

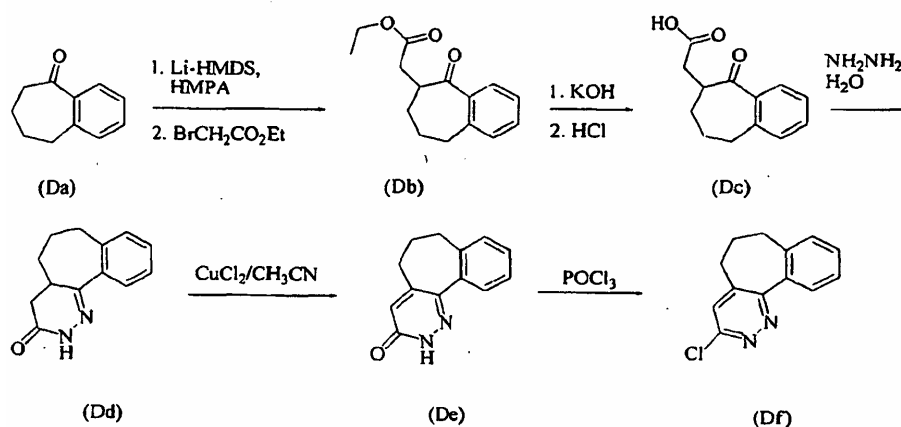
Entonces se protege el grupo amino del compuesto quiral de fórmula (Cb-2) mediante procedimientos de protección de nitrógeno convencionales para producir el compuesto de fórmula (Cb-3), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica. Entonces se trata el compuesto de fórmula (Cb-3) en condiciones reductoras convencionales, tales como tratamiento con H<sub>2</sub>/Pd, para producir el compuesto de anilina correspondiente de fórmula (Cb-4), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica. Entonces se trata el compuesto de fórmula (Cb-4) con cianocarbonimidato de difenilo de fórmula (A) para producir el compuesto de fórmula (Cb-5), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

Entonces se trata el compuesto de (Cb-5) con un compuesto de fórmula (D-1) en presencia de un disolvente aprótico, preferiblemente tolueno, a una temperatura de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 36 horas, preferiblemente durante aproximadamente 24 horas, para producir un compuesto de fórmula (Ia1-1), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica. Un compuesto de fórmula (Ia1-1) es un compuesto de fórmula (Ia1), tal como se expuso anteriormente.

Puede eliminarse el grupo protector en el compuesto de fórmula (Ia1-1) en condiciones de desprotección convencionales conocidas por un experto en la técnica, tales como hidrólisis con ácido, para producir un compuesto de fórmula (Ia1-2), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica. Puede tratarse adicionalmente el compuesto de fórmula (Ia1-2) con el aldehído o la cetona apropiados en condiciones de aminación reductora convencionales para producir un compuesto de fórmula (Ia1-3), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (D-1) utilizados en el esquema de reacción 3 anterior son compuestos de fórmula (D), tal como se mostró anteriormente en el esquema de reacción 1, en los que A es =C(H)-. Pueden prepararse compuestos de fórmula (D-1) según el método dado a conocer a continuación en el esquema de reacción 4:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de fórmula (Da) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos dados a conocer en el presente documento.

En general, se preparan compuestos de fórmula (D-1), tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 3, disolviendo en primer lugar el compuesto de fórmula (Da) (1,0 equiv.) en un disolvente polar aprótico anhidro o una mezcla de tales disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano con hexametilfosforamida (HMPA) (1,2 equiv.). Se agita la disolución resultante a la temperatura ambiental durante aproximadamente 10 minutos y entonces se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a 0°C. Entonces se añade gota a gota una base fuerte, bis(trimetilsilil)amiduro de litio (Li-HMDS) (1,1 equiv.), a la mezcla con agitación a lo largo de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 minutos y 40 minutos, preferiblemente a lo largo de 30 minutos, manteniendo a la vez la temperatura de la mezcla resultante a entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a 0°C. Entonces se añade bromoacetato de etilo (2,5 equiv.) al anión

5 resultante de (Da) y se agita la mezcla resultante durante un periodo de tiempo adicional de entre aproximadamente 5 minutos y 15 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 10 minutos, y entonces se permite que se caliente hasta la temperatura ambiental y se agita a la temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas. Entonces se aísla el compuesto de fórmula (Db) de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica, tales como evaporación de disolvente y purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

10 Entonces se trata el compuesto de fórmula (Db) en condiciones de hidrólisis básica para formar el compuesto de fórmula (Dc), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

15 Entonces se trata el compuesto de fórmula (Dc) (1,0 equiv.) con hidrato de hidrazina (1,25 equiv.) en presencia de un disolvente prótico polar, tal como etanol, para producir el compuesto de fórmula (Dd), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

20 Entonces se somete a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Dd) (1,0 equiv.) y cloruro de cobre (II) anhidro (2,0 equiv.) en acetonitrilo para producir el compuesto insaturado de fórmula (De), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

25 Se somete a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (De) y cloruro de fosforilo, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas para aromatizar y clorar el anillo que contiene la unión N-N. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se aísla el compuesto de fórmula (Df) de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

30 Se somete a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Df) (1,0 equiv.) e hidrazina anhidra (19,8 equiv.) en un disolvente prótico, tal como etanol, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se añade agua a la mezcla y entonces se aísla el compuesto de fórmula (D-1) de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento convencionales conocidas por un experto en la técnica.

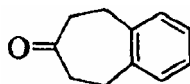
35 Pueden convertirse todos los compuestos de la invención, que existen en forma de base o ácido libre, en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con la base o el ácido, inorgánicos u orgánicos, apropiados mediante métodos conocidos por un experto habitual en la técnica. Pueden convertirse sales de los compuestos de la invención en su forma de base o ácido libre mediante técnicas convencionales conocidas por un experto en la técnica.

40 Las siguientes preparaciones de síntesis específicas (para productos intermedios) y ejemplos de síntesis (para los compuestos de fórmula (Ia1) y (Ib1)) se proporcionan como guía para ayudar en la práctica de la invención, y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención.

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 1

45 Síntesis de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno

Un compuesto de fórmula (Ca)



50 A. Se añadió metóxido de sodio (9,4 g, 174,2 mmol) a un matraz de 250 ml con metanol seco (100 ml) a 0°C. Tras disolverse el sólido, se calentó la disolución resultante hasta la temperatura ambiental y se añadió gota a gota a una disolución de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (15,2 g, 87,1 mmol) y dibromuro de o-xilileno, también conocido como 1,2-bis(bromometil)benceno, (20 g, 75,7 mmol) en 100 ml de THF seco a 0°C en el plazo de 30 min. Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental y se agitó durante la noche. Se evaporaron los componentes volátiles, se vertió el residuo en 40 ml de disolución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (200 ml x 2). Se lavaron los extractos combinados con agua, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Tras la evaporación, se usó el aceite residual para la siguiente etapa directamente.

60 B. Se disolvió 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de dimetilo en bruto en 200 ml de etanol (EtOH) y luego en 100 ml de KOH 2 N. Se sometió a reflujo la mezcla resultante a 85°C durante 17 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se evaporaron los componentes volátiles. Al residuo se le añadieron 120 ml de HCl 2 N a 0°C, se extrajo el producto en bruto mediante EtOAc (200 ml x 2). Se lavaron los extractos combinados con salmuera. Tras secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna

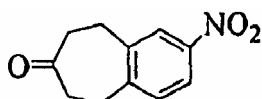
ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 8:1) proporcionando 6,6 g (57%) de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno como un sólido blanco: p.f. 40-41°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H); CL-EM: 161 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 2

Síntesis de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona

Un compuesto de fórmula (Cb)

10



A una disolución de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) frío (0°C) se le añadió ácido nítrico al 70% (15 ml) gota a gota a lo largo de 30 min. Se controló la adición para mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 5°C. Tras la adición, se transfirió la disolución resultante a un embudo de adición y se añadió gota a gota a una disolución de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (14 g, 87,5 mmol) en nitrometano (80 ml) a 0°C a lo largo de un periodo de 40 min. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Entonces se añadió agua con hielo (~80 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla durante 30 min adicionales. Entonces se transfirió la mezcla a un embudo de decantación en el que se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 80 ml). Se lavaron las fases combinadas con agua fría, disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Tras secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = de 3:1 a 2:1) proporcionando la mezcla de nitro-regioisómeros (~15 g), que entonces se purificó mediante recristalización en MTBE (*tert*-butil metil éter, 180 ml) produciendo 7,3 g de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona (rendimiento del 40%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10-8,06 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 4H); CL-EM: 206 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

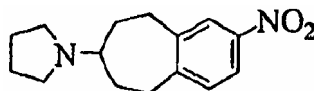
25

## PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 3

Síntesis de 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina

30

Un compuesto de fórmula (Cc)



35

Se mezclaron pirrolidina (0,85 g, 12 mmol) y 2-nitro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (2,05 g, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml) y entonces se trataron con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,18 g, 15 mmol) y AcOH (0,60 g, 10 mmol). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiental bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMA = 1/1 (DMA = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> al 30% = 80/19/1) proporcionando 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina, un aceite amarillo (2,2 g, 85%); EM (m/e): 261 (M+H)<sup>+</sup>.

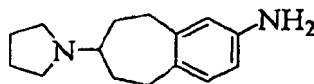
40

## PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 4

Síntesis de 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina

45

Un compuesto de fórmula (Ba)



50

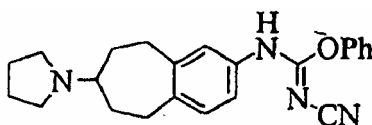
Se agitó una mezcla de 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina (2,0 g; 7,69 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g, ~50% de agua) en metanol (150 ml) bajo hidrógeno (40 psi) durante 1 h. Tras este tiempo, se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina como un aceite (rendimiento cuantitativo); EM (m/e): 231 (M+H)<sup>+</sup>.

55

## PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 5

Síntesis de N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo

Un compuesto de fórmula (C-1)



5

10

Se agitó una mezcla de 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-7-il)pirrolidina (1,7 g; 7,39 mmol) y cianocarboimidato de difenilo (1,76 g, 7,39 mmol) en 20 ml de *iso*-propanol a la temperatura ambiental durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con isopropanol y éter y se secó dando N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo, como un sólido blanco (2,2 g, 80%). EM (m/e): 375 (M+H<sup>+</sup>).

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 6

15

Aislamiento de (*S*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo y (*R*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo

Enantiómeros del compuesto de fórmula (C-1)

20

Se eluyó N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo (0,43 g, racémico) en una fase móvil de cromatografía en columna quiral; etanol/MeOH/trietilamina = 1/1/0,2% proporcionando (*S*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo y (*R*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo: columna quiral: Chiralcel OJ, 21,2 x 250 mm. 10 μM; material de relleno: tris-(4-metilbenzoato) de celulosa recubierto sobre de sustrato de gel de sílice de 10 μm. Velocidad de flujo de 9,9 ml/min, solubilidad de la muestra de 30 mg/ml en metanol. Se aislaron los enantiómeros individuales en cantidades de 170 mg y 190 mg, respectivamente. No se determinó la configuración absoluta de cada enantiómero en este momento.

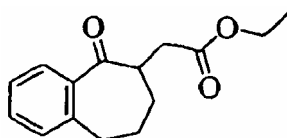
25

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 7

30

Síntesis de 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo

Compuesto de fórmula (Db)



35

40

A una mezcla de 1-benzosuberona (5,0 g, 31,2 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (THF) seco (20 ml) se le añadió hexametilfosforamida (6,5 ml, 37,5 mmol) (al 99%, Aldrich). Se agitó la mezcla resultante a la temperatura ambiental durante 10 min y entonces se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en THF (32,7 ml, 32,7 mmol) en 30 min. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Entonces se añadió bromoacetato de etilo (8,7 ml, 78,1 mmol). Tras agitar durante unos 10 min más, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml), y se lavó con agua y salmuera. Tras secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-acetato de etilo 6:1 → 4:1) proporcionando 6,6 g del compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, como un aceite naranja (84%), <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,21 (m, 4H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,20-1,58 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 3H); CL-EM: pureza: 91,8%; EM (m/e): 247 (MH<sup>+</sup>).

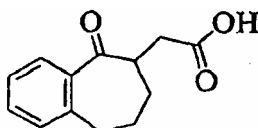
45

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 8

50

Síntesis de ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acético

Compuesto de fórmula (Dc)



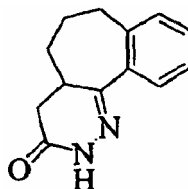
55

Se disolvió el compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, (6,6 g, 26,8 mmol) en etanol (EtOH) (30 ml), entonces se añadió disolución acuosa de hidróxido de potasio (KOH) al 10% (37,5 ml, 67 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se eliminó el EtOH mediante evaporación. Se extrajo el residuo con EtOAc dos veces (15 ml x 2). Entonces se transfirió la fase acuosa a un matraz y se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota HCl conc. para ajustar el pH a aproximadamente 2,0. Entonces se añadió EtOAc (60 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera. Tras secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se obtuvo el compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acético, como un aceite naranja (5,7 g, 97%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,68 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,12-2,91 (m, 3H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 219 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 9

Síntesis de 4a,5,6,7-tetrahydro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona

Compuesto de fórmula (Dd)



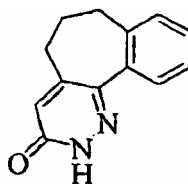
A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acético, (5,7 g, 26,1 mmol) e hidrato de hidrazina (1,6 ml, 32,7 mmol) en 20 ml de etanol durante 2 h, se enfrió y se filtró (se lavó con una pequeña cantidad de EtOH) dando el compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahydro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona, como un sólido blanco (4,7 g, 84%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (sa, 1H), 7,53-7,14 (m, 4H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,58 (dd, J = 15,3, 16,8 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,0, 16,8 Hz, 1H), 1,96-1,59 (m, 4H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 215 (MH<sup>+</sup>).

B. Alternativamente, se agitó una mezcla de benzosuberona (10,6 g, 66,2 mmol), ácido glioxílico monohidratado (6,08 g, 66,2 mmol), hidróxido de sodio (10,6 g, 265 mmol), etanol (40 ml) y agua (100 ml) durante la noche a la temperatura ambiental, y entonces se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla, entonces se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano (se desechó posteriormente). Entonces se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se añadió hielo para enfriar. Entonces se filtró la mezcla dando un sólido de color amarillo pálido, 10,5 g (tras secado al aire). Entonces se calentó el sólido en bruto a 100°C durante 1 h con una mezcla de ácido acético (60 ml), agua (30 ml) y polvo de zinc (6 g). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental y se filtró. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se calentó el residuo en bruto con etanol (25 ml) y monohidrato de hidrazina (10 ml) a reflujo durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se cristalizó el residuo en benceno/etanol, 1/1, dando 4a,5,6,7-tetrahydro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona como un sólido blanco, 2,31 g; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H) ppm; EM (ES) 215 (M+H). Este procedimiento siguió el notificado por V. Peesapati y S.C. Venkata, Indian J. Chem., 41B, 839 (2002).

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 10

Síntesis de 6,7-dihidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3(5H)-ona

Compuesto de fórmula (De)



A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahydro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona (4,7 g, 22 mmol) y cloruro de cobre (II) anhidro (6 g, 44 mmol) en

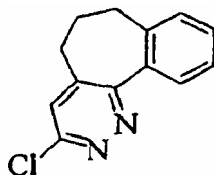
5 acetoniitrilo (45 ml) durante 2 horas. Tras enfriarse hasta la temperatura ambiental, se vertió la mezcla en agua con hielo (200 g) y se lavó el sólido obtenido con disolución de HCl al 10% dos veces (aproximadamente 20 ml x 2) y con agua fría dos veces (aproximadamente 20 ml x 2). Tras liofilizar, se obtuvo el compuesto de fórmula (De), 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona (4,2 g, 90%) como un sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,80 (sa, 1H), 7,53-7,21 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 2,66 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,14 (cuant., *J* = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 213 (MH<sup>+</sup>).

10 B. Alternativamente, se calentó a reflujo una disolución de 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[*c*]piridazin-3(4*H*)-ona (2,31 g, 10,74 mmol), *m*-nitrobenzenosulfonato de sodio (2,48 g, 11 mmol), hidróxido de sodio (1,86 g, 46,5 mmol) en agua (80 ml) durante 1,5 h. Se enfrió la disolución hasta la temperatura ambiental, y entonces se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se retiró por filtración el sólido que precipitó, se lavó con agua y se cristalizó en etanol dando 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona como cristales de color tostado, 1,46 g; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 13,04 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm; EM (ES) 213 (M+H).

#### 15 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 11

Síntesis de 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina

20 Compuesto de fórmula (Df)



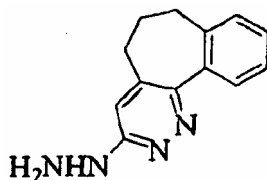
25 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (De), 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona (4,0 g, 19,3 mmol) y POCl<sub>3</sub> (20 ml) durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se evaporaron los componentes volátiles. Se vertió el residuo en una mezcla de agua con hielo y bicarbonato de sodio, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) para disolver el sólido. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una vez más. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera. Tras secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se obtuvo el compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina como un sólido amarillo (4,3 g, 99%), <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (m, 1H), 7,45-7,24 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,27 (cuant., *J* = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 231 (MH<sup>+</sup>).

35 B. Alternativamente, se calentó 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona con 20 ml de oxiclورو de fósforo (III) a 100°C durante 4,75 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se trató el residuo con hielo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se retiró por filtración el sólido que se formó, se lavó bien con agua y se secó al aire produciendo la 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina correspondiente (1,6 g); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H) ppm; EM (ES) 231/233 (M+H).

#### 40 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 12

Síntesis de 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina

45 Compuesto de fórmula (D-1)



50 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina, (4,3 g, 18,6 mmol) e hidrazina anhidra (11,7 ml, 370 mmol) en 45 ml de etanol durante 16 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se añadieron 5 ml de agua y entonces se evaporaron los componentes volátiles. Al residuo sólido se le añadió agua fría (aproximadamente 80 ml). Tras sonicación durante 10 min, se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con agua fría tres veces. Tras liofilizar, se obtuvo el compuesto de fórmula (D-1), 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina, (4,14 g, 98%) como un sólido de color ligeramente amarillo, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,59 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,54 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,18 (cuant., *J* = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: del 100%; EM (m/e): 227 (MH<sup>+</sup>).

B. Alternativamente, se calentó 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina (1,6 g) con hidrazina anhidra (4 ml) en etanol (50 ml) a 100°C durante 4,75 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre cloroformo y carbonato de potasio acuoso saturado 1 M. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina como un sólido marrón; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; EM (ES) 227 (M+H).

#### PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 13

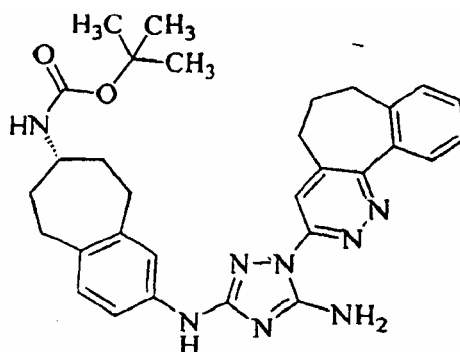
Síntesis de *N*-ciano-*N*-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H* benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo (Cb-5)

Se añadieron 2-nitro-8,9-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-7(6*H*)-ona finamente molida (8,00 g, 39,0 mmol) y L-alanina (34,7 g, 390 mmol) al tampón de reacción (1000 ml, Codexis/BioCatalytics). Se agitó la mezcla vigorosamente durante aproximadamente 20 min con el fin de obtener una suspensión uniforme (de color amarillo brillante). Se añadieron la mezcla de piruvato reductasa (40,0 g, PRM-102, Codexis/BioCatalytics) y la transaminasa (0,85 g, ~ al 10,6% en peso, ATA-103). El pH de la mezcla de reacción era de ~7. Se continuó con la agitación a un ritmo lento; se comprobó el pH una vez al día y, si fue necesario, se ajustó a pH 7,0-7,5 usando NaOH 1 M. Durante el transcurso de la reacción, el color de la mezcla cambió a un color naranja amarillento. Tras 6 días, un análisis de HPLC mostró una conversión del 99%. Se sometió la reacción a tratamiento final añadiendo disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y CHCl<sub>3</sub> (600 ml). Se agitó vigorosamente esta mezcla para garantizar la transferencia completa del producto a la fase orgánica. Tras agitar durante la noche, se habían formado dos fases y la fase orgánica contenía grandes cantidades de un sólido similar a un gel. Se separó la fase orgánica y se filtró a través de una frita de vidrio grande (medio) para eliminar el sólido similar a un gel. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron los disolventes dando la amina deseada, (7*S*)-2-nitro-7-amino-7,8,9-trihidro-5*H*-benzo[7]anuleno (7,27 g, 91%, aceite de color rojo oscuro).

Entonces se protegió con BOC el enantiómero individual, se redujo el grupo nitro mediante tratamiento con H<sub>2</sub>/Pd y se trató la anilina primaria con cianocarboimidato de difenilo (ligero exceso) en 20 ml de *iso*-propanol con agitación a la temperatura ambiental durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con *iso*-propanol y éter y se secó dando (7*S*)-*N*-ciano-*N*-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo, como un sólido blanco con alto rendimiento (a partir del enantiómero individual mediante transaminación).

#### EJEMPLO DE SÍNTESIS 1

Síntesis de 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina



Se mezclaron *N*-ciano-*N*-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo (2,00 g, 4,75 mmol) y 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina (1,08 g, 4,75 mmol) en tolueno seco (40 ml). Se calentó la suspensión hasta 90°C y se agitó durante 24 h. Se permitió que se enfriase la disolución transparente hasta la temperatura ambiental y se evaporó el tolueno usando un rotavapor. Entonces se comprobó el producto en bruto mediante HPLC y CCF. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>3</sub> al 5% (2 M en MeOH) proporcionó algunas fracciones limpias de producto que dieron 367 mg (14%) del producto deseado, 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina. Se purificaron adicionalmente las fracciones impuras mediante HPLC de fase inversa produciendo otros 515 mg (20%) del producto deseado, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H, NH), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,72-2,39 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (m, 2H) ppm; EM (ES) como sal de ácido trifluoroacético 553,24 (M+H), 551,42 (M-H).



## EJEMPLO DE SÍNTESIS 2

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon según los métodos similares a los descritos en el presente documento:

- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90-7,65 (m, 3H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 2,71-2,50 (m, 8H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,37-1,19 (m, 2H) ppm; EM (ES) 495,21 (M+H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((2*R*)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,90-8,78 (m, 1H), 8,48 (sa, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,79-2,71 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,38-2,43 (m, 4H), 2,38-2,29 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H) ppm; EM (ES) 565,29 (M+H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,52 (d, 2H), 3,18 (sa, 2H), 2,84-2,52 (m, 6H), 2,37-2,22 (m, 8H), 1,58-1,41 (m, 3H) ppm; EM (ES) 557,23 (M+H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,59 (t, 1H), 2,81-2,74 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 7H), 2,31-2,21 (m, 3H), 1,59-1,40 (m, 2H) ppm; EM (ES) 539,21 (M+H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((2*R*)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,05-4,70 (sa, 3H), 4,55 (q, 1H), 3,64 (t, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,39-2,20 (m, 5H), 2,09-1,78 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 3H) ppm; EM (ES) 551,27 (M+H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,97-8,90 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,10 (q, 1H), 2,85-2,57 (m, 5H), 2,52-2,42 (m, 6H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm; EM (ES) 593,28 (M+H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,90 (sa, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40-3,83 (m, 5H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 7H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H) ppm; EM (ES) 565,26 (M+H);
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,10 (sa, 3H), 3,57 (t, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,45 (m, 9H), 2,34-2,22 (m, 3H). 1,55-1,39 (m, 2H) ppm; EM (ES) 525,22 (M+H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,54-3,29 (m, 5H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,37-2,22 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm; EM (ES) 608,31 (M+H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 580,25 (M+H);
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 507,24 (M+H), 505,33 (M-H);
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 507,25 (M+H), 505,28 (M-H);
- 65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-((*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-

benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 553,31 (M+H), 551,47 (M-H);

Sal de ácido fórmico de 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H, NH), 7,93 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,65-2,45 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; EM (ES) 553,65 (M+H), 551,37 (M-H); EM (ES) como base libre 453,65 (M+H), 451,39 (M-H); EM (ES) como sal de ácido trifluoroacético 453,14 (M+H), 451,23 (M-H);

10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,12 (s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,75 (t, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,65-2,42 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,31 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H), 0,61 (d, 4H), 0,29 (d, 4H) ppm; EM (ES) 561,30 (M+H), 559,42 (M-H);

15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,13 (s, 1H), 8,25 (s a, 2H), 7,81-8,00 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 2H), 6,97-7,11 (m, 1H), 3,19-3,47 (m, 1H), 2,66-2,86 (m, 6H), 2,43-2,65 (m, 7H), 2,14-2,37 (m, 4H), 1,82-1,99 (m, 1H), 1,20-1,47 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm; EM (ES) 509,23 (M+H), 507,36 (M-H);

20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,06-9,18 (m, 1H), 8,19-8,40 (m, 2H), 7,76-7,99 (m, 3H), 7,23-7,54 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 3,20-3,44 (m, 1H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,66-2,82 (m, 4H), 2,51-2,66 (m, 4H), 2,11-2,34 (m, 4H), 1,46-1,73 (m, 2H), 1,19-1,44 (m, 2H), 0,91 (s, 3H) ppm; EM (ES) 495,24 (M+H), 493,38 (M-H);

30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,67-8,85 (m, 1H), 7,77-8,02 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,25-7,56 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,47-3,70 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 2,66-2,83 (m, 4H), 2,50-2,66 (m, 5H), 2,10-2,34 (m, 4H), 1,34-1,78 (m, 6H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 5H) ppm; EM (ES) 537,30 (M+H), 535,49 (M-H);

35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,52-3,68 (m, 2H), 2,93-3,27 (m, 4H), 2,66-2,85 (m, 4H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,11-2,31 (m, 5H), 1,33-1,60 (m, 2H), 1,09-1,29 (m, 7H) ppm; EM (ES) 509,23 (M+H), 507,35 (M-H);

40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 535,30 (M+H), 533,46 (M-H);

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 521,28 (M+H), 519,28 (M-H);

45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((1-ciclopentiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 563,30 (M+H);

50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,63-7,77 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,16-3,35 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,07-2,33 (m, 5H), 1,19-1,40 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; EM (ES) 495,26 (M+H), 493,37 (M-H);

55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 536,18 (M);

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 549,28 (M+H), 547,29 (M-H);

60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 645,43 (M+H), 643,51 (M-H);

65 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,86 (s a, 2H), 7,66-7,99 (m, 3H), 7,26-7,53 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,43 (s a, 2H), 3,21-3,36 (m, 2H), 2,65-2,86 (m, 7H), 2,13-2,39 (m, 4H), 1,17-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 583,15 (M+H), 581,28 (M-H);

- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 587,26 (M+H);
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,96 (m, 6H), 7,27-7,50 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,17-1,46 (m, 3H) ppm; EM (ES) 623,00 (M+H), 619,06 (M-H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,25 (s a, 2H), 7,81-8,01 (m, 3H), 7,65-7,78 (m, 2H), 7,25-7,51 (m, 2H), 6,97-7,08 (m, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,66-2,85 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 5H), 1,87-2,12 (m, 5H), 1,12-1,48 (m, 3H) ppm; EM (ES) 481,10 (M+H), 479,13 (M-H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 507,15 (M+H), 505,24 (M-H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 523,16 (M+H), 521,27 (M-H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,61-7,75 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,36-2,54 (m, 5H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,99-2,16 (m, 2H), 1,15-1,42 (m, 2H), 0,88 (s, 9H) ppm; EM (ES) 523,16 (M+H), 521,26 (M-H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 617,28 (M+H), 615,31 (M-H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,87-3,13 (m, 1H), 2,40-2,84 (m, 10H), 1,92-2,33 (m, 5H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,39-1,63 (m, 4H), 1,05-1,38 (m, 4H) ppm; EM (ES) 535,18 (M+H), 533,16 (M-H);
- 40 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-((biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-il-metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,08-6,21 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 2,83-3,03 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 4H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,29-2,44 (m, 4H), 1,93-2,33 (m, 6H), 1,81 (t, 1H), 1,14-1,37 (m, 4H), 0,39-0,60 (m, 1H) ppm; EM (ES) 559,17 (M+H), 557,39 (M-H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,08 (s a, 1H), 2,52-2,87 (m, 10H), 2,07-2,33 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; EM (ES) 523,20 (M+H), 521,27 (M-H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,52-2,75 (m, 9H), 2,16-2,38 (m, 7H), 1,86-2,04 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 5H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 12H) ppm; EM (ES) 593,28 (M+H), 591,33 (M-H);
- 55 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) d: 9,04 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 2,44-2,82 (m, 13H), 2,06-2,30 (m, 4H), 1,17-1,51 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 6H) ppm; EM (ES) 537,20 (M+H), 535,27 (M-H);
- 60 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 507,16 (M+H), 505,11 (M-H);
- 65

- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 562,16 (M);
- 5 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, EM (ES) 554,10 (M+H), 552,22 (M-H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,54-8,69 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 3,38-3,43 (m, 3H), 2,53-2,80 (m, 6H), 2,18-2,41 (m, 5H), 1,97-2,15 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 3H), 1,42-1,76 (m, 4H) ppm; EM (ES) 541,63 (M+H), 539,45 (M-H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,01 (m, 4H) ppm; EM (ES) 454,37 (M+H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,72-2,48 (m, 8H), 2,40 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 4H) ppm; EM (ES) 482,08 (M+H), 480,23 (M-H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 12H), 2,49 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,03 (m, 4H) ppm; EM (ES) 510,57 (M+H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,86-2,56 (m, 10H), 2,41-2,24 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,50-1,09 (m, 5H), 0,82 (t, 6H) ppm; EM (ES) 538,15 (M+H), 536,25 (M-H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,77-2,54 (m, 8H), 2,45-2,22 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,30-1,09 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,43 (d, 3H), 0,10 (d, 2H) ppm; EM (ES) 562,16 (M+H), 560,39 (M-H);
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,83-2,59 (m, 6H), 2,51-2,31 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,66-1,38 (m, 5H), 1,24 (m, 6H), 0,88 (d, 6H), 0,83 (d, 6H) ppm; EM (ES) 594,21 (M+H); 592,25 (M-H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,93-2,53 (m, 8H), 2,31 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,32-1,10 (m, 2H) ppm; EM (ES) 508,05 (M+H), 506,13 (M-H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,89-2,58 (m, 8H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36-1,01 (m, 6H) ppm; EM (ES) 536,12 (M+H);
- 55 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,35-2,07 (m, 5H), 1,41-1,08 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; EM (ES) 496,09 (M+H), 494,12 (M-H);
- 60 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,81-2,52 (m, 8H), 2,45-2,21 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,87-1,44 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,12 (M+H), 520,31 (M-H); y
- 65

1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,95-2,63 (m, 8H), 2,19 (m, 5H), 1,75 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm; EM (ES) 510,09 (M+H), 508,38 (M-H).

5

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Se proporcionan los siguientes ejemplos biológicos a modo de ilustración, no de limitación. En los siguientes ejemplos biológicos, se sometió a ensayo 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(S)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, que es un compuesto de fórmula (I), tal como se expuso anteriormente en el sumario de la invención, y que se designa en los siguientes ejemplos y las figuras 1-8 como "compuesto A" o "Cpd A" o "Cmpd A", para determinar su capacidad para prevenir, tratar o manejar cáncer metastásico, o bien solo o bien en combinación con otro agente quimioterápico.

10

### 15 EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Eficacia del compuesto A en la prevención de metástasis de pulmón y de hígado de un tumor primario en tejido mamario

20 Usando una variación del modelo de tumor de mama 4T1 de ratón, tal como se describe en Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16, se sometió a ensayo el compuesto A para determinar su capacidad para prevenir, tratar o manejar cáncer metastásico en ratones BALB/c.

#### 25 Formulaciones

Vehículo: HPMC al 0,5%/Tween al 0,1%.

25

Compuesto A: Disoluciones de dosificación formuladas previamente en vehículo para 25 mg/kg, 40 mg/kg y 75 mg/kg para administración oral.

30

Cisplatino (control de referencia): Diluido en solución salina estéril para 1,2 mg/kg, 2,4 mg/kg y 75 mg/kg para administración intravenosa.

Zometa: Diluido en solución salina estéril según la formulación clínica para administración subcutánea.

35

#### Protocolo

Se inocularon ochenta y ocho ratones BALB/c con  $5 \times 10^5$  células tumorales 4T1 (ATCC) por vía ortotópica en el tercer panículo adiposo mamario. En el día 0 del estudio (2 días después de la inoculación), se aleatorizaron 80 ratones en 8 grupos (10 ratones por grupo). La administración de la dosis empezó en el día 0 y continuó durante 21 días (3 semanas). Se administró el compuesto A dos veces al día, se administró cisplatino una vez a la semana y se administró Zometa tres veces a la semana. Se realizaron mediciones de los tumores tres veces a la semana, comenzando cuando los tumores eran palpables (aproximadamente 3 x 3 mm). Se tomaron mediciones del peso corporal tres veces a la semana en el mismo momento cada día. Se midieron las mediciones de los tumores y el peso corporal para todos los ratones antes de la administración de la dosis.

40

En el día 21 del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se expusieron los pulmones y se contaron los números de metástasis de pulmón superficiales. Se midió el tamaño de cada metástasis usando un calibre en una dimensión y se clasificaron tal como sigue:

50

Pequeña: Menos de 2 mm

Mediana: Mayor o igual a 2 mm

55

Grande: Mayor o igual a 3 mm

Se extirparon los pulmones y los hígados de todos los ratones y se colocaron en fijador PLP y se sometieron a tinción para la cuantificación de micrometástasis.

### 60 Resultados

En la figura 1, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto del compuesto A sobre el número total de metástasis de pulmón macroscópicas.

65 En la figura 2, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto del compuesto A sobre el número de metástasis de pulmón medianas. La diferencia entre el efecto del compuesto A a 45 mg/kg y el vehículo fue

significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto del cisplatino a 4 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,001$ , prueba de Mann-Whitney).

5 En la figura 3, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto del compuesto A sobre el número de metástasis de pulmón grandes. La diferencia entre el efecto del compuesto A a 25 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto del cisplatino a 1,2 mg/kg y 2,4 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney).

10 En la figura 4, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto del compuesto A sobre la incidencia de micrometástasis de hígado. La diferencia entre el efecto del compuesto A a 25 mg/kg, 45 mg/kg y 75 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto del cisplatino a 2,4 mg/kg y 4 mg/kg y el efecto del cisplatino a 1,2 mg/kg fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto del compuesto A a 45 mg/kg y 75 mg/kg y el efecto del compuesto A a 25 mg/kg fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto de Zometa a 0,1 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney).

## EJEMPLO BIOLÓGICO 2

20 Eficacia del compuesto A en combinación con cisplatino en la prevención de metástasis de pulmón y de hígado de un tumor primario en tejido mamario

25 Usando una variación del modelo de tumor de mama 4T1 de ratón, tal como se describe en Current Protocols in Immunology (2000), 20.2.1-20.2.16, se sometió a ensayo el compuesto A en combinación con cisplatino para determinar la eficacia de la terapia de combinación para prevenir, tratar o manejar cáncer metastásico en ratones BALB/c.

### Formulaciones

30 Vehículo: HPMC al 0,5%/Tween al 0,1%.

Compuesto A: Disoluciones de dosificación formuladas previamente en vehículo para 7 mg/kg y 21 mg/kg para administración oral.

35 Cisplatino: Diluido en solución salina estéril para 1,2 mg/kg (formulación clínica subóptima) para administración intravenosa.

### Protocolo

40 Se inocularon sesenta y seis ratones BALB/c con  $5 \times 10^5$  células tumorales 4T1 (ATCC) por vía ortotópica en el tercer pániculo adiposo mamario. En el día 0 del estudio (2 días después de la inoculación), se aleatorizaron 60 ratones en 6 grupos (10 ratones por grupo). La administración de la dosis empezó en el día 0 y continuó durante 21 días (3 semanas). Se administró el compuesto A dos veces al día, se administró cisplatino una vez a la semana y se administró Zometa tres veces a la semana. Se realizaron mediciones de los tumores tres veces a la semana, comenzando cuando los tumores eran palpables (aproximadamente 3 x 3 mm). Se tomaron mediciones del peso corporal tres veces a la semana en el mismo momento cada día. Se midieron las mediciones de los tumores y el peso corporal para todos los ratones antes de la administración de la dosis.

50 En el día 21 del tratamiento, se sacrificaron los ratones y se expusieron los pulmones y se contaron los números de metástasis de pulmón superficiales. Se midió el tamaño de cada metástasis usando un calibre en una dimensión y se clasificaron tal como sigue:

Pequeña: Menos de 2 mm

55 Mediana: Mayor o igual a 2 mm

Grande: Mayor o igual a 3 mm

60 Se extirparon los pulmones y los hígados de todos los ratones y se colocaron en fijador PLP y se sometieron a tinción para la cuantificación de micrometástasis.

### Resultados

65 En la figura 5, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto de la terapia de combinación del compuesto A y el cisplatino sobre el tamaño del tumor primario.

En la figura 6, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto de la terapia de combinación del

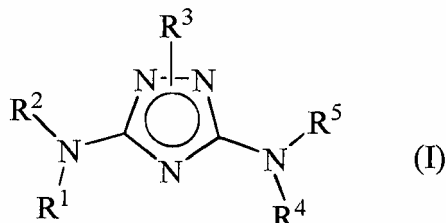
compuesto A y el cisplatino sobre la incidencia de micrometástasis de hígado. La diferencia entre el efecto de ambas terapias de combinación (compuesto A a 7 mg/kg o 21 mg/kg y cisplatino a 1,2 mg/kg) y el efecto del vehículo solo o los principios activos (cisplatino o compuesto A) solos fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney).

5 En la figura 7, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto de la terapia de combinación del compuesto A y el cisplatino sobre la reducción del número de metástasis de pulmón grandes. La diferencia entre el efecto del compuesto A a 21 mg/kg y 7 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,01$ , prueba de Mann-Whitney). La diferencia entre el efecto del cisplatino a 1,2 mg/kg y el vehículo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney).

10 En la figura 8, se muestran los resultados de este ensayo con respecto al efecto de la terapia de combinación del compuesto A y el cisplatino sobre la reducción de la incidencia de metástasis de pulmón grandes. La diferencia entre el efecto de ambas terapias de combinación (compuesto A a 7 mg/kg o 21 mg/kg y cisplatino a 1,2 mg/kg) y el efecto del vehículo solo fue significativa ( $p < 0,05$ , prueba de Mann-Whitney).

## REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos, para su uso para prevenir, tratar o manejar cáncer, en el que el inhibidor de Axl es un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 10  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

- 15  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halógeno, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

- 25 o  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

- 40 o  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en el que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

- 55 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo



opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquier  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena de alquinileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena de alquinileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena de alquinileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena de alquenileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena de alquenileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o como un tautómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o *N*-óxido del mismo,

y en el que el inhibidor de Axl y el uno o más agentes quimioterápicos se administran de manera concurrente o de manera secuencial.

2. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(*S*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-(*R*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-

il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(7-(*S*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>8</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-((2*R*)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-((2*R*)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(4-(carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-((carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*s*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-((2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-((propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>9</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-

- 5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((1-ciclopentiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-

tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

3. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7-*S*)-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

4. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en antimetabolitos, agentes alquilantes, compuestos de coordinación, complejos de platino, compuestos de reticulación del ADN, inhibidores de enzimas de transcripción, inhibidores de tirosina cinasas, inhibidores de proteína cinasas, inhibidores de topoisomerasas, compuestos de unión al surco menor del ADN, alcaloides de la vinca, taxanos, antibióticos antitumorales, hormonas, inhibidores de la aromataasa, enzimas, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos contra marcadores de superficie celular, inhibidores de HDAC, inhibidores de HSP 90, inhibidores de BCL-2, inhibidores de mTOR, inhibidores del proteasoma y anticuerpos monoclonales.

5. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según la reivindicación 4, en el que el uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, busulfano, carmustina, lomustina, metotrexato, fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, arabinósido de citosina, mercaptopurina, fludarabina, cladribina, tioguanina, azatioprina, vinblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, colchicina, actinomicina D, daunorubicina, bleomicina, L-asparaginasa, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, prednisona, dexametasona, aminoglutetimida, formestano, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, tamoxifeno, amsacrina, mitoxantrona, topotecán, irinotecán, camptotecina, axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sunitinib, vandetanib, vatalanib, anticuerpos anti-Her2, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , interleucina-2, GM-CSF, anticuerpos anti-CTLA-4, rituximab, anticuerpos anti-CD33, MGCD0103, vorinostat, 17-AAG, talidomida, lenalidomida, rapamicina, CCI-779, sorafenib, doxorubicina, gemcitabina, melfalán, bortezomib, NPI052, gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, tositumomab, yodo-131-tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab y anticuerpos anti-receptores de muerte celular TRAIL.

6. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según la reivindicación 5, en el que el

uno o más agentes quimioterápicos se seleccionan del grupo que consiste en fluorouracilo, citarabina, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, erlotinib, lapatinib, sorafenib, doxorubicina y gemcitabina.

- 5 7. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en el que el cáncer es cáncer metastásico.
- 10 8. Inhibidor de Axl y uno o más agentes quimioterápicos para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, trastornos proliferativos de cabeza y cuello y cáncer colorrectal.

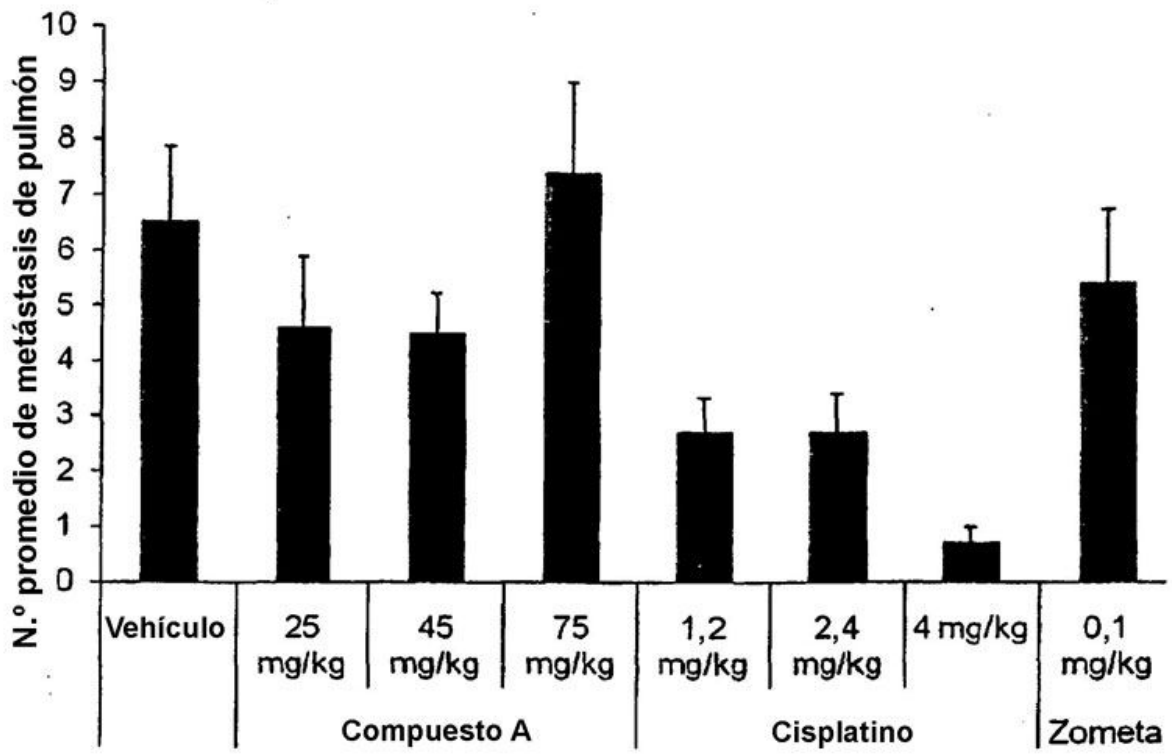


FIGURA 1

Metástasis de pulmón > o = 2 mm (medianas)

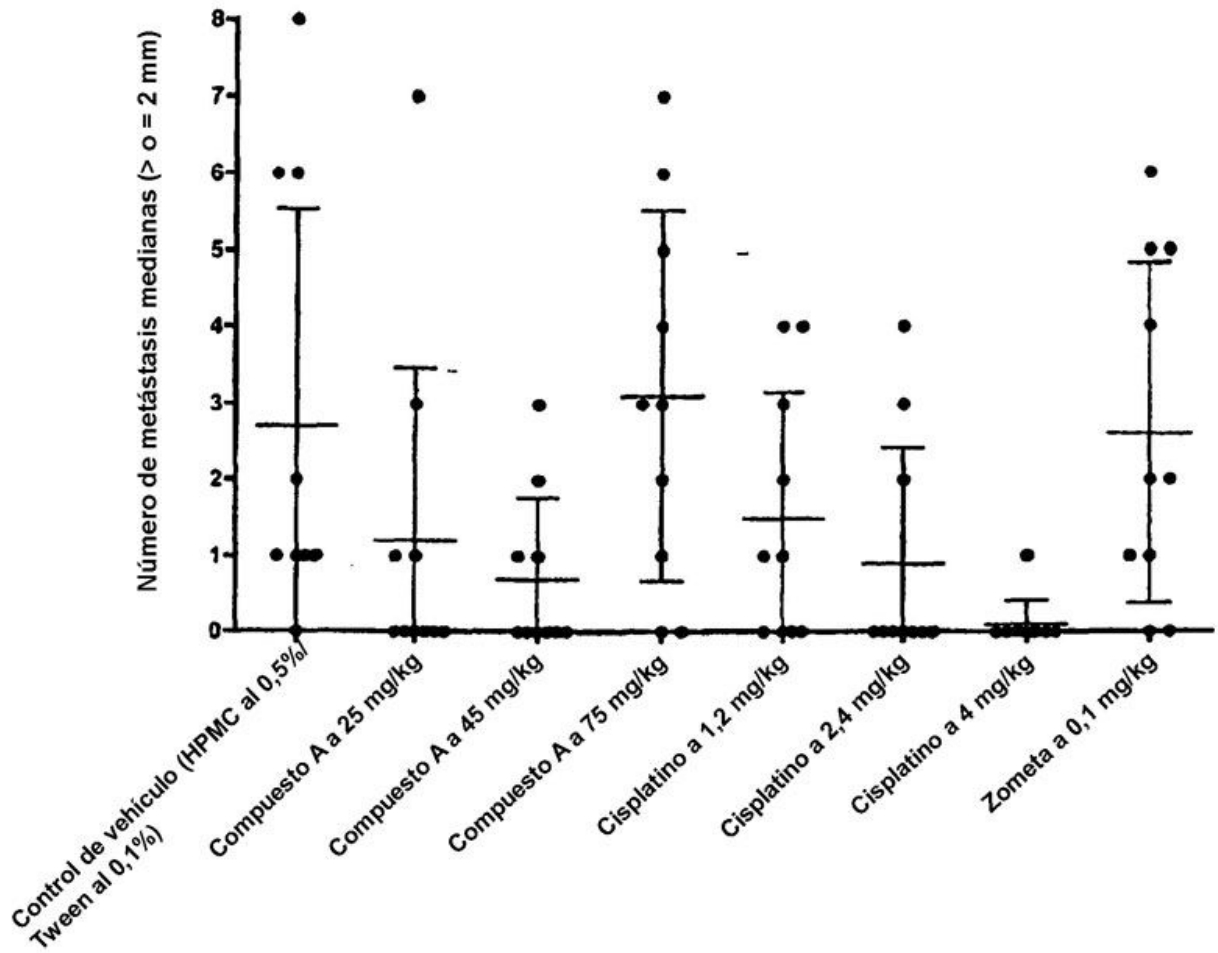
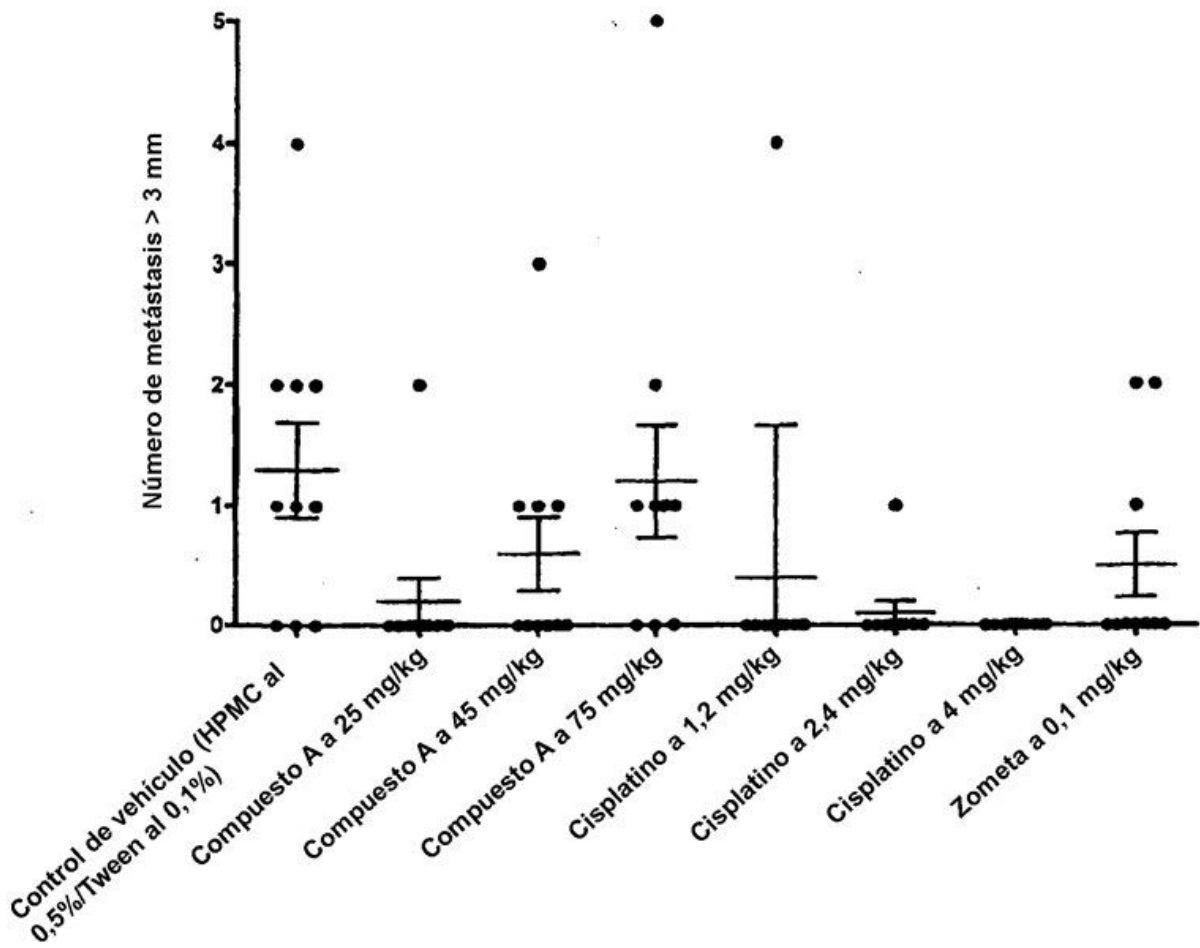


FIGURA 2

**Metástasis de pulmón > 3 mm (grandes)**



**FIGURA 3**



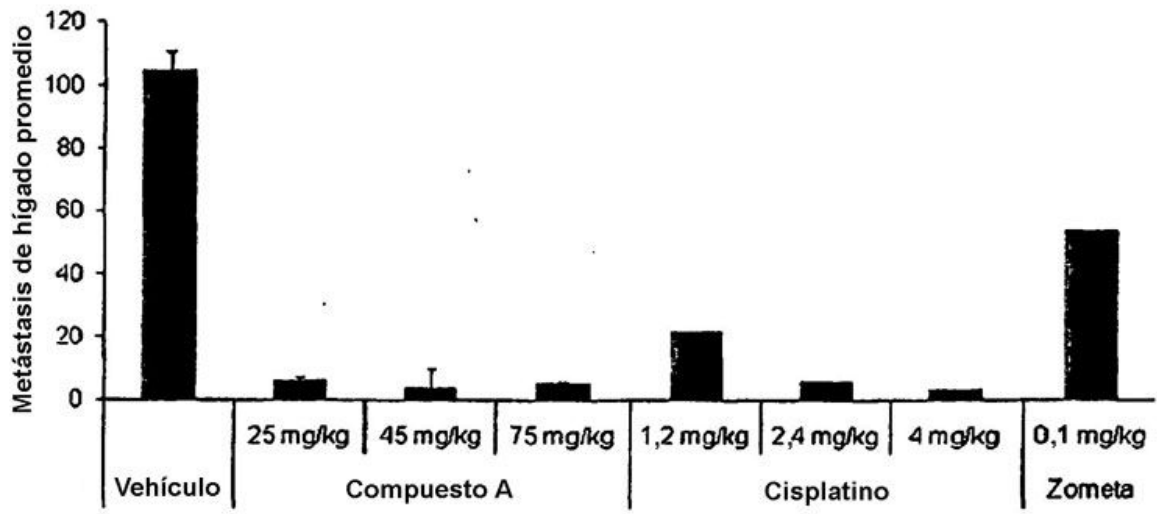


FIGURA 4

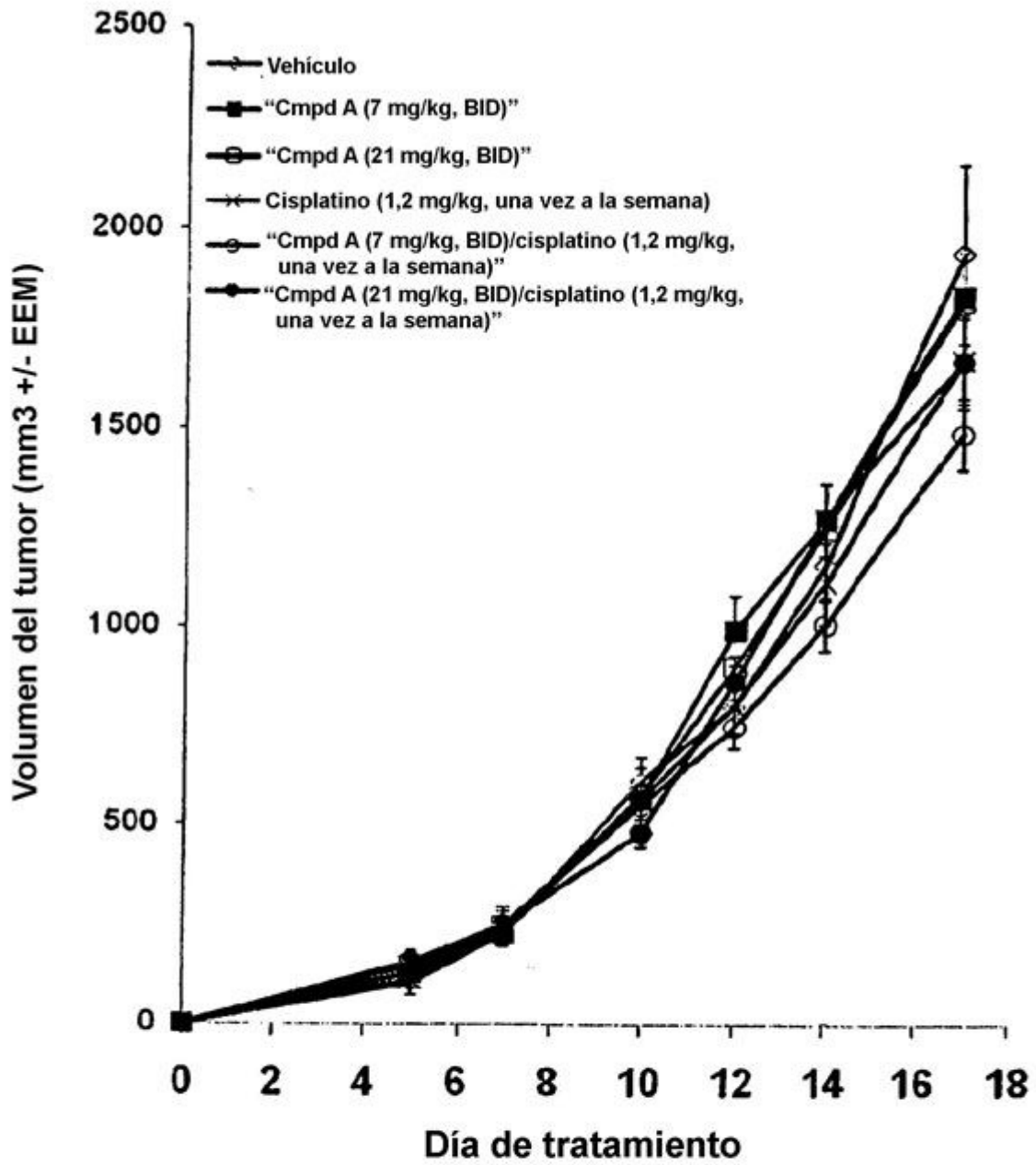


FIGURA 5

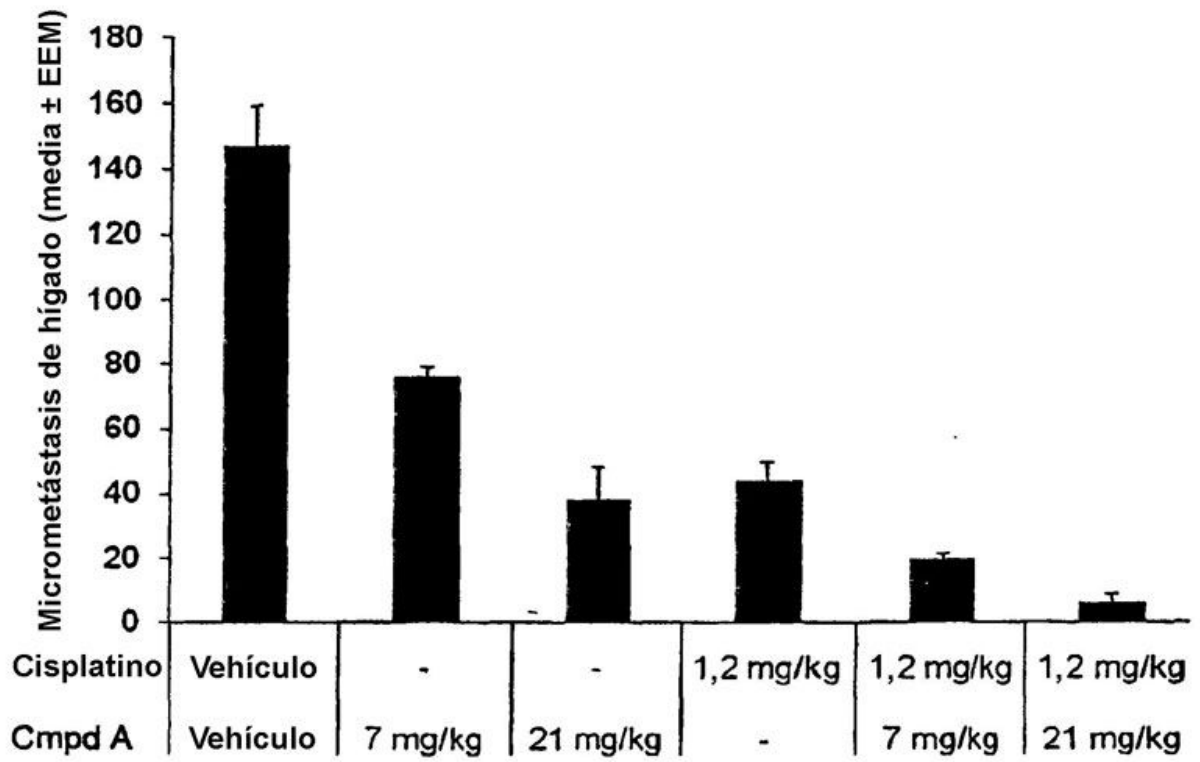
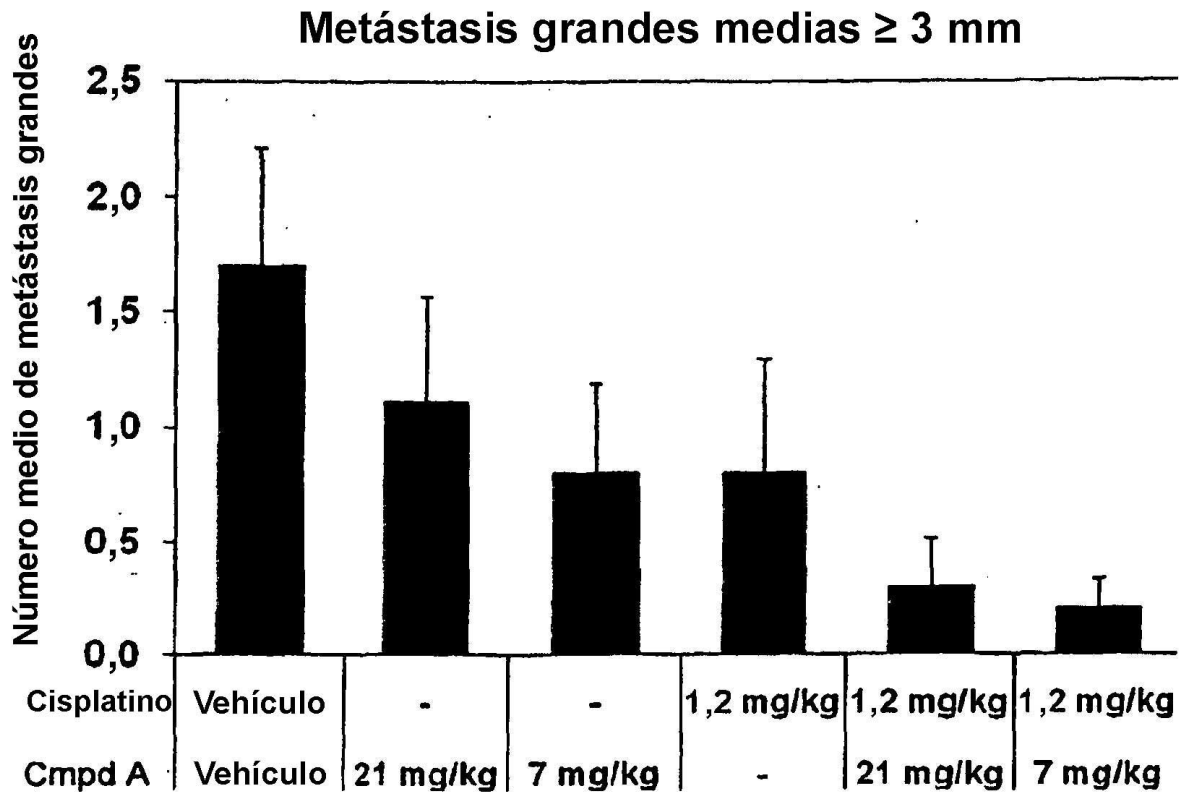


FIGURA 6



**FIGURA 7**

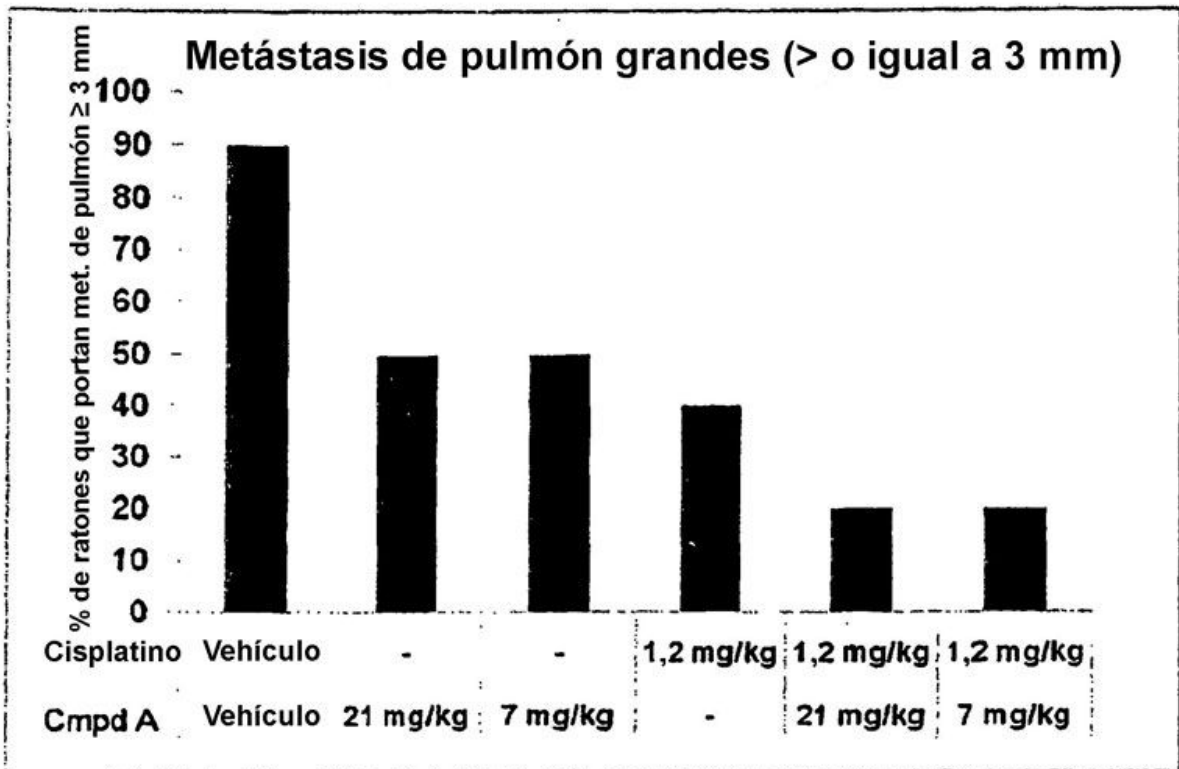


FIGURA 8